

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física
(Radiología)



TESIS DOCTORAL

**Valoración e impacto del tiempo quirúrgico tras el tratamiento
neoadyuvante en cáncer rectal avanzado**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Virginia Patricia Morillo Macías

Directores

Felipe Ángel Calvo Manuel
Carlos Ferrer Albiach
Francisco Javier Serrano Andreu

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física



**VALORACIÓN E IMPACTO DEL TIEMPO QUIRÚRGICO
TRAS EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER
RECTAL AVANZADO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Virginia Patricia Morillo Macías

Bajo la dirección de los Doctores

Prof. Dr. Felipe Ángel Calvo Manuel

Dr. Carlos Ferrer Albiach

Dr. Francisco Javier Serrano Andreu

Madrid, 2013



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

PROGRAMA DE CIENCIAS RADIOLÓGICAS

**VALORACIÓN E IMPACTO DEL TIEMPO QUIRÚRGICO TRAS EL
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER RECTAL AVANZADO**

TESIS PRESENTADA POR EL DOCTORANDO

VIRGINIA PATRICIA MORILLO MACÍAS

PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

DIRECTORES:

PROF. DR. FELIPE ÁNGEL CALVO MANUEL

DR. CARLOS FERRER ALBIACH

DR. FRANCISCO JAVIER SERRANO ANDREU



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Virginia Patricia Morillo Macías
Título de la Tesis	Valoración e impacto del tiempo quirúrgico tras el tratamiento neoadyuvante en cáncer rectal avanzado
Facultad o Centro	Facultad de Medicina

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Prof. Dr. Felipe Ángel Calvo Manuel
Centro al que pertenece y dirección	Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid Hospital General Universitario Gregorio Marañón C/ Doctor Esquerdo, 46, 28007, Madrid
D.N.I./Pasaporte	00.661.639-K
e-mail	fcalvo.hgugm@salud.madrid.org

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Se trata de un análisis retrospectivo de la experiencia institucional de un centro hospitalario experto en el abordaje multidisciplinar del cáncer de recto evaluando la importancia del intervalo de tiempo hasta la cirugía radical desde el final del componente neoadyuvante de inducción terapéutica, que por su madurez evolutiva oncológica (1995-2012) y tamaño muestral (335 pacientes consecutivos), constituye una aportación singular en el ámbito de la medicina del cáncer en nuestro medio académico. El estudio comparativo de variables clínico-evolutivas es extraordinariamente meticuloso y la prolongación del intervalo quirúrgico seleccionada es moderada para ajustarla a criterios de innovación y optimización asistencial aceptables en el entorno de la práctica clínica en hospitales universitarios expertos en cáncer. La hipótesis de que el tratamiento neoadyuvante se expresa en el tiempo y que la prolongación del intervalo quirúrgico puede identificarse en parámetros objetivos de examen macro-microscópico abre nuevas oportunidades de abordaje y anticipación de información con potencial predictiva y pronóstica. Cabe destacar que los resultados obtenidos pueden modificar la práctica clínica en el sentido de explorar la prolongación del tiempo de espera quirúrgico para impulsar estrategias de preservación del complejo esfinteriano ano-rectal en localizaciones anatómicas desfavorables (distales), introducir elementos no invasivos (bio-metabólicos y moleculares) de estudio de la respuesta a neoadyuvancia y muy especialmente de generación de hipótesis para estudiar prospectivamente su contribución en términos de control de cáncer y supervivencia. Las limitaciones propias de la metodología empleada (estudio retrospectivo) se ven compensadas, de forma suficientemente destacable, por el singular tamaño muestral (no existe una experiencia institucional numéricamente similar comunicada en medios científicos en nuestro entorno), madurez evolutiva (el seguimiento es excepcionalmente prolongado para una experiencia de tratamiento multimodal con componente neoadyuvante) y exhaustividad del análisis clínico-terapéutico (el número de variables disponibles en la base de datos por paciente superaba las 50). En este contexto de estudio los resultados obtenidos pueden considerarse sólidos para elaborar nuevas hipótesis de trabajo con interés de avanzar en la promoción de una práctica asistencial segura e innovadora adaptada al conocimiento desarrollado con datos institucionales.

Madrid, a 29 de Noviembre de 2013

Fdo.: Prof. Dr. Felipe A Calvo Manuel

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Virginia Patricia Morillo Macías
Título de la Tesis	Valoración e impacto del tiempo quirúrgico tras el tratamiento neoadyuvante en cáncer rectal avanzado
Facultad o Centro	Facultad de Medicina

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Dr. Carlos José Ferrer Albiach
Centro al que pertenece y dirección	Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón Servicio de Oncología Radioterápica Avda. Dr. Clarà, 19, 12002, Castellón
D.N.I./Pasaporte	22.678.710-C
e-mail	carlos.ferrer@hospital2000.net

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología		X		
Relevancia Resultados		X		
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Se trata de un estudio retrospectivo institucional (HGUGM) de una serie mutidisciplinar de cáncer de recto localmente avanzado, donde se analiza el efecto del intervalo entre la finalización de la neoadyuvancia y la cirugía y su repercusión en el estadiaje y resultados clínico-patológicos. Debo destacar el minucioso análisis de los parámetros seleccionados, que ha requerido un trabajo intenso, en lo físico e intelectual, permitiendo realizar después un estudio estadístico riguroso y un manuscrito que, a mi criterio, pone en evidencia su capacidad de realizar un trabajo de investigación sólido y metodológicamente bien elaborado lo que la acredita para optar al grado de Doctor en Medicina.

Madrid, a 29 de Noviembre de 2013

Fdo.: Dr. Carlos José Ferrer Albiach

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Virginia Patricia Morillo Macías
Título de la Tesis	Valoración e impacto del tiempo quirúrgico tras el tratamiento neoadyuvante en cáncer rectal avanzado
Facultad o Centro	Facultad de Medicina

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Dr. Francisco Javier Serrano Andreu
Centro al que pertenece y dirección	Hospital General Universitario Gregorio Marañón Servicio de Oncología Radioterápica C/ Doctor Esquerdo, 46, 28007, Madrid
D.N.I./Pasaporte	33.483.859-E
e-mail	javier.serranoandreu@gmail.com

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad		X		
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados		X		
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Este estudio de investigación presentado por la doctorando recoge una importante serie institucional de pacientes con cáncer de recto tratados en el H.G.U. Gregorio Marañón en el contexto de un abordaje multidisciplinar consolidado, donde se analiza el papel del intervalo de tiempo entre tratamiento neoadyuvante y resección quirúrgica en términos de resultados clínico-patológicos. En mi opinión, hay que destacar varios aspectos de este trabajo. En primer lugar, hay que valorar la enorme dificultad que entraña el análisis de una muestra tan extensa, tanto en la fase de selección de casos, como en la recogida de datos. Además, la selección de variables se ha llevado a cabo con criterio a la hora de responder al objetivo del estudio, y la definición y categorización de las mismas, ha perseguido siempre establecer unos criterios rigurosos que faciliten el posterior análisis, evitando la interferencia provocada por errores sistemáticos y valores perdidos. Otros aspectos a señalar son la minuciosidad, rigurosidad y exhaustividad con la que se ha elaborado el manuscrito. Desde la introducción hasta los anexos, la autora ha presentado un texto riguroso en su contenido, metodológicamente impecable en su estructura y muy cuidado en su redacción, lo cual pone de manifiesto que la doctorando ha sido capaz de elaborar un excelente trabajo de investigación, fin último que se persigue a la hora de otorgar el grado de Doctor.

Madrid, a 29 de Noviembre de 2013

Fdo.: Dr. F. Javier Serrano Andreu

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.

A mi hija Paula y a mi marido Quique, por su paciencia, comprensión y resignación con la que han soportado las numerosas horas que he dejado de dedicarles. Gracias por creer en mí, apoyarme, y animarme en los momentos duros.

A mis padres, porque son los verdaderos artífices de que haya llegado hasta aquí, con su esfuerzo, dedicación y educación.

A mi suegra, por estar siempre dispuesta a ayudarme y a cuidar del motor de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría poder plasmar en estas líneas mi más profunda gratitud a todas aquellas personas que han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral.

En primer lugar, quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a mi director de tesis, el Profesor Doctor Felipe A Calvo. Por haberme brindado el pilar fundamental, la hipótesis de trabajo, así como sentar las bases, estructura del trabajo y seguimiento del desarrollo de todo el estudio. Debo ensalzar su esfuerzo, dedicación, perseverancia, paciencia y enorme rigor científico, sin el cual hubiera sido imposible la elaboración de esta tesis. Además, debo hacer constar tanto la inestimable confianza depositada en mí, como el haberme concedido el privilegio de dirigirme durante esta andadura.

En segundo lugar, manifestar la enorme dedicación y esfuerzo de mis codirectores; por los cuales siento un profundo respeto y aprecio. Al Dr. Carlos Ferrer, por su impulso investigador, gracias al cual inicié este camino, y por ser mi mentor, modelo profesional y confiar en mis posibilidades laborales e investigadoras. Y al Dr. Javier Serrano, que ha sido mi confidente y consejero, así como mi piedra angular en los momentos de crisis.

A todos los integrantes del servicio de Oncología Radioterápica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, sin los cuales la recopilación de datos hubiera sido muy complicada y laboriosa. En especial al Dr. Claudio Soler, que ha hecho que esta tarea haya sido mucho menos ardua y dificultosa.

Al Servicio de Bioestadística del Hospital Gregorio Marañón, en especial a José María Bellón, por su colaboración, disponibilidad, amabilidad e incesante paciencia; gracias al él la estadística ha ocupado una parte de mí.

A mis compañeros del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Provincial de Castellón, por su apoyo, formación, comprensión y cariño incondicional. Mención especial, por la cercanía profesional y personal, a “mi pandi”, destacando a la Dra. Francés por enseñarme el verdadero significado de la amistad.

A los Servicios de Oncología Radioterápica de los Hospitales Clínico y General de Valencia, por haberme formado en esta especialidad y permitir ser lo que hoy soy.

Por último, este trabajo no hubiera podido llevarse nunca a cabo sin la colaboración inestimable de todos aquellos pacientes, que permiten mejorar la práctica clínica diaria.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	23
1.1. GENERALIDADES	25
1.1.1. Epidemiología	25
1.1.2. Anatomía	26
1.1.3. Etiología y Factores De Riesgo.....	28
1.1.4. Prevención y Detección Temprana.....	30
1.1.4.1. Prevención primaria.....	30
1.1.4.2. Prevención secundaria.....	30
1.1.5. Clínica (Signos y Síntomas de Sospecha)	32
1.1.6. Diagnóstico y Estadificación	33
1.1.6.1. Diagnóstico	33
1.1.6.2. Estadificación	42
1.1.7. Histopatología	44
1.1.8. Factores Pronóstico	46
1.1.9. Factores Predictores.....	47
1.2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER RECTAL.....	50
1.2.1. Tratamiento Quirúrgico.....	50
1.2.1.1. Valoración del intervalo quirúrgico.....	54
1.2.2. Radioquimioterapia Concomitante	57
1.2.2.1. Tratamiento adyuvante	57
1.2.2.2. Radioterapia neoadyuvante frente a adyuvante	58
1.2.2.3. Radioterapia externa	59
1.2.2.3.1. Patrones de recaída. Definición de volúmenes de irradiación.....	59
1.2.2.3.2. Definición y delimitación de CTV/PTV pre y postoperatorio.....	60
1.2.2.3.3. Evolución del fraccionamiento en el tratamiento preoperatorio	61
1.2.2.3.4. Escalada de dosis. Relación dosis-respuesta	63
1.2.2.3.5. Organos a riesgo. Limitación de dosis.....	63
1.2.2.4. Criterios para la optimización dosimétrica: Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT).....	64
1.2.2.5. Quimioterapia y anticuerpos monoclonales	65
1.2.2.5.1. Antimetabolitos.....	65
1.2.2.5.2. Cisplatino y análogos	68

1.2.2.5.3. Inhibidores de la Topoisomerasa.....	69
1.2.2.5.4. Terapia dirigida al receptor del factor de crecimiento epidérmico.....	70
1.2.2.5.5. Terapia dirigida contra el factor de crecimiento vascular	73
1.2.2.5.6. Terapia combinada anti-EGFR y anti-VEGF	74
1.2.3. Radioterapia Intraoperatoria (IORT).....	74
1.2.3.1. IORT en cáncer colorrectal	76
1.2.3.1.1. Tumores primarios localmente avanzados.....	76
1.2.3.1.2. Recurrencias.....	77
1.2.3.1.3. Complicaciones y secuelas.....	78
1.2.3.1.4. Pre-planificación - simulación virtual	81
1.2.4. Quimioterapia Adyuvante	82
1.3. VALORACIÓN DE RESPUESTA PATOLÓGICA	84
1.4. TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS	88
1.5. SEGUIMIENTO	90
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	93
2.1. HIPÓTESIS	95
2.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	97
2.2.1. Objetivo Principal	97
2.2.2. Objetivos Secundarios	97
3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	99
3.1. METODOLOGÍA	101
3.1.1. Diseño del Estudio	101
3.1.2. Población	101
3.1.3. Descripción de Variables	101
3.1.4. Análisis Estadístico.....	102
3.1.5. Limitaciones del Estudio	103
3.2. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO	106
3.2.1. Quimioterapia Neoadyuvante	106
3.2.1.1. Quimioterapia de inducción	106
3.2.1.2. Quimioterapia concomitante	106
3.2.2. Planificación de Radioterapia Preoperatoria.....	107
3.2.3. Procedimiento Quirúrgico	110
3.2.4. Radioterapia Intraoperatoria.....	110
3.2.5. Quimioterapia Adyuvante	111

3.3. ANÁLISIS DE EFECTOS ADVERSOS.....	112
3.3.1. Radioterapia Externa.....	112
3.4. TRATAMIENTO DE SOPORTE	113
3.5. EVALUACIÓN DE RESPUESTA PATOLÓGICA.....	114
4. RESULTADOS	117
4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	119
4.1.1. Descriptivo de la Serie Global.....	119
4.1.1.1. Características generales	119
4.1.1.2. Toxicidad derivada de la neoadyuvancia	120
4.1.1.3. Datos quirúrgicos patológicos y complicaciones	121
4.1.1.4. Radioterapia Intraoperatoria	122
4.1.1.5. Valoración de respuesta a neoadyuvancia	122
4.1.1.5.1. Análisis de grado de regresión tumoral.....	122
4.1.1.5.2. Estadificación patológica	123
4.1.1.5.3. Descenso de estadificación “Downstaging”	123
4.1.1.6. Quimioterapia adyuvante	125
4.1.1.7. Supervivencia	125
4.1.1.8. Tiempo a la progresión y supervivencia.....	126
4.1.1.8.1. Efecto de la respuesta: Downstaging T y N.....	126
4.1.1.8.2. Efecto de la respuesta: Downstaging TRG.....	127
4.1.1.8.3. Efecto de la intensidad neoadyuvante: Oxaliplatino de inducción	127
4.1.1.9. Estado actual.....	130
4.1.2. Análisis Descriptivo Atendiendo al Intervalo Quirúrgico.....	130
4.1.2.1. Características generales de los grupos	130
4.1.2.2. Toxicidad derivada de la neoadyuvancia	132
4.1.2.3. Cirugía y complicaciones postoperatorias	133
4.1.2.4. Radioterapia intraoperatoria	136
4.1.2.5. Valoración de respuesta	136
4.1.2.5.1. Análisis de grado de regresión tumoral.....	136
4.1.2.5.2. Estadificación patológica	138
4.1.2.6. Descenso de estadificación “Downstaging”	140
4.1.2.7. Quimioterapia adyuvante	141
4.1.2.8. Patrones de progresión y supervivencia	141
4.1.2.8.1. Tiempo a la progresión y supervivencia	142
4.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL.....	144
4.2.1. Respuesta Tumoral.....	144

4.2.1.1. Descenso de la estadificación tumoral (Downstaging T)	144
4.2.1.2. Descenso de la estadificación ganglionar (Downstaging N)	146
4.2.1.3. Grado de Regresión Tumoral (TRG)	148
4.2.1.4. Respuesta patológica completa (ypT0).....	149
4.2.1.5. Respondedores “T” favorables (ypT0-2).....	151
4.2.2. Preservación Esfinteriana Postquirúrgica.....	152
4.2.2.1. Análisis de la serie completa	152
4.2.2.2. Análisis del subgrupo de tumores de tercio distal.....	154
4.2.3. Supervivencia Libre De Enfermedad (SLE).....	156
4.2.4. Control Local (CL).....	160
4.2.5. Supervivencia Global (SG).....	163
5. DISCUSIÓN	171
5.1. FACTIBILIDAD Y CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO MULTIMODAL	173
5.2. NEOADYUVANCIA: INNOVACIÓN ESTRATÉGICA.....	175
5.3. NEOADYUVANCIA Y EFECTOS LOCALES: RESPUESTA PATOLÓGICA Y TOXICIDAD PÉLVICA	179
5.4. PRÁCTICA QUIRÚRGICA: FACTIBILIDAD Y RESULTADOS.....	183
5.5. PATRONES DE PROGRESIÓN	185
5.6. INTERVALO QUIRÚRGICO: CONTROVERSIAS Y OPORTUNIDADES.....	189
6. CONCLUSIONES	195
7. ANEXO	199
Líneas de Investigación: Biomarcadores.....	201
7.1. ANÁLISIS GENÓMICO GLOBAL	203
7.1.1. Perfiles de Expresión Genética	203
7.1.2. Aberraciones Cromosómicas.....	206
7.2. ANÁLISIS DE BIOMARCADORES.....	208
7.2.1. Mutaciones en ADN en la Ruta RAS-MAPK	208
7.2.2. Polimorfismos de un Nucleótido	209
7.2.3. Inmunohistoquímica.....	215
7.3. PROLIFERACIÓN	216
7.4. APOPTOSIS	217
7.4.1. Genes de la Familia Bcl-2.....	218
7.4.2. Reguladores de la Transcripción.....	221
7.4.3. Inhibidores de Caspasas: IAP	224

7.5. HIPOXIA	226
7.6. NUEVAS TERAPIAS MOLECULARES DIRIGIDAS A UNA MAYOR SENSIBILIZACIÓN TERAPÉUTICA	230
7.7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS	231
8. SUMMARY.....	233
9. BIBLIOGRAFÍA.....	253
10. ACRÓNIMOS.....	299

1. INTRODUCCIÓN

*"La medicina es un arte de probabilidades
y una ciencia de incertidumbres"*

W. Osler

1.1. GENERALIDADES

1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer colorrectal (CCR) es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada en Europa (436.000 nuevos casos en 2008; 13,6%) y es una de las causas más frecuentes de muerte por cáncer en el mundo^{1, 2}. Si atendemos a las cifras mundiales, constituye el 9,7% (1,23 millones) tras el de pulmón (1,6 millones) y mama (1,38 millones)³. Es responsable del 12,2% (212.000) de las muertes por cáncer en Europa en 2008, representando la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer tras el de pulmón (19,9%).

A nivel nacional supone la segunda neoplasia más frecuente en mujeres, después de mama, y la tercera en varones, después de pulmón y próstata. A nivel global es la tercera atendiendo a ambos sexos.

Alrededor del 20-25% de los pacientes son metastásicos al diagnóstico, y el 20-25% desarrollarán metástasis en el curso de su enfermedad resultando una mortalidad global en torno al 40-45%. A pesar de estos datos desalentadores, en las dos últimas décadas ha disminuido de manera significativa la mortalidad, especialmente en el norte y oeste de Europa, probablemente debido a una detección precoz (screening y diagnóstico temprano) así como a mejores estrategias terapéuticas^{4, 5}.

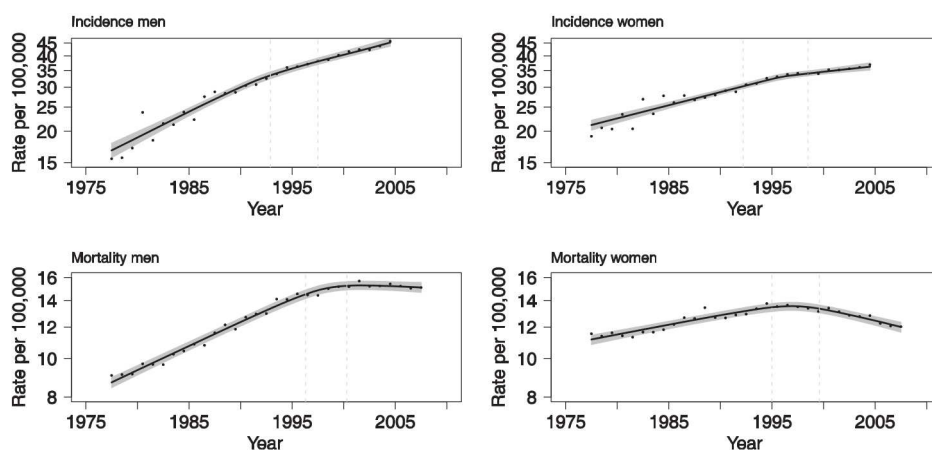


Figura 1: Cáncer colorrectal en España. Tendencia en incidencia y mortalidad. López Abente y colaboradores⁶.

Aproximadamente el 30% lo constituyen las neoplasias localizadas a nivel rectal. La supervivencia a 5 años es del 64% siendo de un 90% para los estadios localizados y de un 10% para el estadio IV o metastásicos.

La incidencia de cáncer colorrectal esporádico se incrementa continuamente por encima de los 45-50 años en ambos géneros y presenta un pico en la séptima década. El subgrupo de pacientes que incluye los síndromes heredados, tal como FAP (Sd Poliposis Familiar), HNPCC (Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico) y Síndrome Peutz-Jeghers, así como los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerosa⁷), puede experimentar cáncer colorrectal a edades más tempranas.

1.1.2. ANATOMÍA

La anatomía del recto presenta características singulares que determinan un comportamiento diferente a los que se desarrollan en el colon, con un patrón de recurrencias principalmente locorregional.

El recto comienza en el punto donde el intestino grueso pierde el mesenterio, aproximadamente a la altura de S3, a unos 15 cm del margen anal, y presenta dos pliegues transversales que se han utilizado para dividirlo en tres segmentos en función de su distancia al margen anal: tercio superior (entre 15-11 cm), tercio medio (entre 10-6) y tercio inferior (entre 6-2 cm)⁸. El esfínter anorrectal se encuentra a la altura de la inserción del músculo puborectal y de los elevadores del ano, a unos 2-3 cm del margen anal. El diafragma pélvico tiene forma de embudo y lo forma, por delante y lateralmente, los músculos elevadores del ano (músculo pubococcígeo, puborrectal e iliococcígeo) y, hacia atrás, los músculos coccígeos. El suelo pélvico queda cerrado en su cara anterior por los músculos obturadores, y en su cara posterior por los piriformes y sacros.

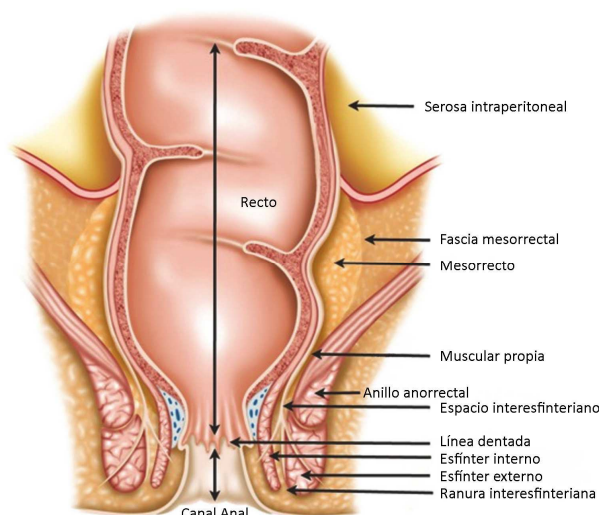


Figura 2: Anatomía anal y rectal. Kosinsky⁹.

La distancia entre el borde más distal del tumor y el margen anal es de gran importancia, ya que puede condicionar la actitud terapéutica inicial y los resultados evolutivos.

El mesorrecto se define como el tejido adiposo con estructuras linfovasculares y nerviosas, rodeado por la fascia mesorrectal (FMR), formando un complejo espacio anatómico, y constituye una barrera natural para el tumor.

El drenaje linfático del recto sigue dos vías atendiendo a su localización. El tercio superior se realiza a través de las venas hemorroidales superiores y su transición a la vena mesentérica inferior, mientras que el tercio medio e inferior drena a través de la hemorroidal media y la obturatriz a los ganglios ilíacos internos. La parte más distal del recto y la parte superior del canal anal son recogidas por plexos de los vasos pudendos y finalmente drenan a los ganglios de las ilíacas internas. Hay que tener en cuenta que los tumores situados en el canal anal pueden metastatizar en los ganglios inguinales superficiales.

Los ganglios perirectales situados por encima del pliegue medio del recto drenan exclusivamente a través de los ejes vasculares de las hemorroidales superiores.

Por debajo de este nivel algunos linfáticos pasan al pedículo rectal lateral, y están asociados a los de la hemorroidal media, fosa obturatriz, ganglios de la hipogástrica (ilíaca interna) e ilíaca común. Además existe abundante plexo linfático en el septo recto-vaginal en la mujer y a lo largo de la fascia de Denonvilliers en el varón. Todos los tejidos extra-peritoneales, en concreto el mesorrecto, tienen drenaje linfático propio.

1.1.3. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La etiología del cáncer colorrectal parece ser multifactorial e incluyen tanto los factores ambientales como genéticos. Algunos de los factores de riesgo más importantes son:

1. **Edad**. El 90% de los casos aparecen a partir de los 50 años. La incidencia aumenta exponencialmente con la edad, independientemente de la localización y de la distribución geográfica.
2. **Sexo**. Es más frecuente en los varones que en las mujeres (5:1).
3. **Nivel socioeconómico**. Es más frecuente en los países desarrollados. Su incidencia aumenta en las clases socioeconómicas altas de los países menos desarrollados.
4. **Factores hereditarios**. Aproximadamente el 75% del cáncer colorrectal es esporádico y el 15-20% se desarrolla en un entorno de historia familiar o personal de pólipos^{10, 11}.
 - 4.1. **Antecedentes familiares**. Existe un riesgo relativo en familiares de primer grado de 1,78 para cáncer rectal; este riesgo aumenta con el número de familiares afectados.
 - 4.2. **Síndrome de poliposis familiar (FAP)**. Se trata de una enfermedad autosómica dominante relacionada con el gen APC del cromosoma 5. Se caracteriza por la presencia de abundantes pólipos rectales (> 100) que indefectiblemente acabarán malignizándose. Constituye el 1% de los cánceres de recto.
 - 4.3. **Cáncer colorrectal hereditario no polipósico-HNPCC (Sd Lynch I-II)**. Es una enfermedad autosómica dominante no polipósica con una incidencia cinco veces superior a FAP. Representa el 4-7% del cáncer colorrectal. Se han descrito dos subtipos: **Sd Lynch I**, con afectación colónica aislada, y el **II**, que se caracteriza por tumores colónicos, pancreáticos, gástricos, renales y de endometrio. Las mutaciones genéticas que dan lugar a este síndrome afectan a genes reparadores del ADN tales como MSH1, MSH2. Para su diagnóstico se deben cumplir los *criterios de Ámsterdam*: existencia de cáncer colorrectal en tres o más familiares de primer grado en diferentes generaciones sucesivas, cáncer antes de los 50 años y cánceres de localización derecha.
5. **Factores ambientales**. El papel fundamental del factor medioambiental es avalado por los datos de la población inmigrante. Generalmente, los inmigrantes de regiones de baja incidencia

como África y Asia y los de alta como América del Norte y Australia asumen la incidencia respectiva dentro de la primera generación¹².

5.1. Factores dietéticos:

- Una dieta rica en fibras parece proteger el desarrollo del cáncer colorrectal. La formación de heces voluminosas y blandas diluyen los carcinógenos. Un menor tiempo de tránsito intestinal, permite un menor contacto de la sustancia carcinógena con la mucosa. Otros nutrientes como los folatos asociados con dietas ricas en fibras son igual o más importantes.
- Vegetales y frutas. Tienen efecto protector.
- Grasas y carnes. Existe asociación entre el consumo de grasas animales (sobre todo saturadas) y carnes. Esto puede ser debido a que aumenta la excreción de colesterol y ácidos biliares, lo que genera un aumento de los productos de degradación en las heces que inducen un daño tisular.
- Alcohol. El cáncer rectal se asocia claramente con el alcohol, no así el de colon.
- Aceites de pescado. Disminuye la incidencia, principalmente el ácido docohexanoico y omega3.
- Calcio. Es un potencial protector del cáncer colorrectal.

5.2. Factores laborales. Se ha asociado con la inhalación de polvo de madera y de metal.

5.3. Estilo de vida. La obesidad y el sedentarismo han demostrado una clara asociación promotora.

5.4. Tabaco. La exposición a los productos cancerígenos derivados del tabaco intervienen en la secuencia adenoma/carcinoma¹³. Se correlaciona con el número de cigarrillos diarios así como con la duración del hábito tabáquico.

6. Enfermedades inflamatorias intestinales

6.1. Colitis ulcerosa. Existe una incidencia acumulativa de cáncer en estos pacientes según transcurre el tiempo.

6.2. Enfermedad de Crohn. Tiene una incidencia 10 veces superior al resto de la población.

6.3. Radioterapia pélvica. El incremento de riesgo se observa después de los 15 años del evento de radiación.

1.1.4. PREVENCIÓN Y DETECCIÓN TEMPRANA

1.1.4.1. PREVENCIÓN PRIMARIA

Implica la identificación y eliminación de los factores que provocan el cáncer colorrectal o interfieren en la cascada adenoma-carcinoma. Dieta y estilo de vida saludable basada en fibra y pocos componentes grasos, así como un incremento de la actividad física, pueden provocar la inhibición del proceso carcinogénico.

Otros componentes dietéticos como el selenio, los carotenoides, las vitaminas A, C y E, pueden proteger gracias a la eliminación de los radicales libres.

Estudios prospectivos sugieren que el déficit de vitamina D puede contribuir a la incidencia de cáncer colorrectal y su suplementación puede disminuir el riesgo^{14, 15}. Otros muestran que los niveles bajos de vitamina D se asocian con un incremento de la mortalidad¹⁶.

Sólo existen datos del papel de la vitamina D y la salud ósea, pero no en cáncer ni otras enfermedades¹⁷. No se debe recomendar la suplementación con vitamina D.

El ácido fólico, componente de la fruta fresca y vegetales verdes, suministra los grupos metilo necesarios para la síntesis de nucleótidos y regulación génica. Estudios prospectivos demuestran que existe una asociación inversa entre la toma de folatos y el riesgo de cáncer colorrectal¹⁸.

Las estrategias de quimio-prevención están basadas en estudios poblacionales que muestran una asociación inversa entre el uso de anti-inflamatorios, tales como AAS, Sulindac o inhibidores selectivos de Cox-2, y el riesgo de adenomas o carcinomas colorrectales^{19, 20, 21, 22}. COX-2 se encuentra sobre-expresado en más del 50% de los adenomas y en el 80-85% de los adenocarcinomas.

1.1.4.2. PREVENCIÓN SECUNDARIA

Está dirigida a la población de alto riesgo. Su objetivo principal es disminuir la incidencia de complicaciones derivadas de la enfermedad, así como disminuir la mortalidad causa-específica.

El cáncer colorrectal reúne los requisitos para ser objeto del programa de cribado de carácter poblacional:

1. Es un importante problema sanitario debido a su elevada incidencia y morbi-mortalidad.
2. Su historia natural es conocida, permitiendo por tanto diferenciar una fase pre-clínica antes de que aparezcan los signos o síntomas.
3. Existen métodos diagnósticos que permiten su diagnóstico en estadios tempranos.
4. Los tratamientos son más efectivos cuando se diagnostican en estadio precoz.

Se han revisado numerosos estudios que hacen referencia a su diagnóstico y tratamiento precoz, no obstante la única que ha mostrado eficacia es la determinación de sangre oculta en heces (TSOH, mediante el test de guayaco) como prueba de cribado y la colonoscopia como prueba de confirmación diagnóstica. Un meta-análisis ha manifestado que mediante dicha estrategia se puede reducir la mortalidad en torno a un 16%²³. Las guías especializadas recomiendan ofrecer el cribado a hombres y mujeres de entre 50 y 74 años.

Se han estudiado métodos alternativos, basados en pruebas inmunohistoquímicas que detectan sangre y ofrecen la ventaja de no precisar restricción dietética previa^{24, 25, 26}. Estos últimos, parecen ser más sensibles tanto en la detección de cánceres como de adenomas sin disminuir la especificidad. Por lo tanto, permite una medición cuantitativa y automatizada así como modificar el umbral para clasificar a los participantes en positivos y negativos. No obstante, son más caros, aunque los estudios de coste-efectividad señalan que son eficientes, no han sido probados en ensayos comunitarios^{27, 28, 29, 30, 31}.

Respecto a la periodicidad se propone repetir la prueba diagnóstica bianualmente.

En el momento actual, el marcador tumoral de referencia es el antígeno carcinoembrionario (CEA), aunque se ha estudiado el papel de otros como los antígenos carbohidratos CA 19,9, CA 242, CA 72,4 y CA 50, los antígenos polipeptídicos tisular (TPA) y tisular específico (TPS), así como el inhibidor tisular de metaloproteinas 1 (TIMP-1)³², oncogenes (K-ras y p53) y la inestabilidad de microsatélites (MSI). En la actualidad, no hay suficientes datos para recomendar su uso rutinario. Los marcadores no son específicos, pudiendo estar aumentados en alteraciones benignas.

Los datos disponibles en relación a la sensibilidad y especificidad para un diagnóstico precoz desaconsejan su uso para el cribado^{33, 34}.

Los niveles pretratamiento son un predictor útil de pronóstico y los niveles posteriores proporcionan una oportunidad en la detección temprana de recaída³⁵. La reducción de los niveles tras resección radical se ha asociado con un incremento en la supervivencia^{36, 37}. En cuanto al pronóstico, se ha evidenciado que su concentración se relaciona con el tamaño tumoral, y que la existencia de niveles preoperatorios elevados es un indicador de mal pronóstico con mayor probabilidad de recidiva y en un periodo más breve^{38, 39, 40}; permitiendo la identificación de un subgrupo de pacientes que se beneficiarían del tratamiento adyuvante. El valor clínico más aceptado reside en el seguimiento. En el caso de los pacientes operados con intención curativa, la determinación de CEA es capaz de detectar de manera precoz la recidiva local o a distancia, antes de que aparezcan los síntomas (sensibilidad 80% y especificidad 70%). Por tanto parece ser un factor pronóstico independiente de supervivencia libre de enfermedad^{41, 42}. Como norma general los niveles se normalizan tras 1-4 meses de la cirugía, si no ocurre puede ser un indicador de resección incompleta o recurrencia. La Sociedad Americana de Oncología Clínica recomienda determinación post-tratamiento cada tres meses para estadio II-III durante los dos primeros años^{43, 44, 45}, y anualmente hasta los 5 años.

1.1.5. CLÍNICA (SIGNOS Y SÍNTOMAS DE SOSPECHA)

El cáncer colorrectal es un tumor de crecimiento lento, por lo que puede pasar mucho tiempo hasta que se establezca su diagnóstico. Además, suele seguir un curso clínico larvado lo que dificulta su diagnóstico precoz. De hecho, el 85% de los pacientes diagnosticados de CCR fuera de los programas de cribado, presentan tumores que han invadido toda la pared intestinal y/o afectando a los ganglios locorregionales.

La sintomatología está en relación con la localización del tumor, dado que su crecimiento locorregional favorecerá la aparición de síntomas diferenciados. Los síntomas y signos más frecuentes son síndrome rectal con tenesmo y urgencia defecatoria, en la mayoría de los casos con presencia de sangrado sólo o asociado a las deposiciones, que pueden presentar también moco.

La aparición de otros síntomas, como dolor abdominal, suele ser indicativa de estadios localmente avanzados. También se puede diagnosticar por presencia de oclusión intestinal, que aunque es poco frecuente, empeora el pronóstico. Otras complicaciones locales son la formación de abscesos y fístulas.

1.1.6. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

1.1.6.1. DIAGNÓSTICO

La valoración preoperatoria de la extensión tumoral resulta imprescindible para la elección de la estrategia terapéutica óptima, así como para el establecimiento del pronóstico. El estudio preoperatorio supone la realización de una evaluación clínica y unas exploraciones complementarias.

Para el diagnóstico es imprescindible una anamnesis con exploración física completa, que permita conocer la comorbilidad del paciente y por tanto nos aproxime al riesgo quirúrgico. Se debe realizar una analítica con hemograma, bioquímica y marcadores tumorales CEA (antígeno carcinoembrionario). Se observa con frecuencia una anemia microcítica con pérdida de sangre continuada. Unos niveles de CEA preoperatorios superiores a 10-20 ng/ml están asociados a una probabilidad elevada de evolución adversa.

El tacto rectal permite valorar la localización, grado de fijación y tamaño tumoral. La precisión en la identificación de la T por examen digital oscila entre el 58-88%, existiendo una importante variabilidad inter-observador y los resultados son altamente dependientes de la experiencia del especialista.

La rectoscopia complementa el examen digital, proporcionando información más exacta de la localización y la distancia al margen anal, lo que permite la toma de biopsia. Se debe determinar el tamaño (porcentaje circunferencia y longitud) y morfología deben ser informados. Algunas características morfológicas tienen valor pronóstico: exofítica (sésil o polipoidea) los tumores se asocian a mejor supervivencia y menor recaída local comparada con no exofítica (ulcerada y sobrelevada)^{46, 47}. Para estandarizar la distancia al margen, se recomienda el uso de rectoscopia rígida o RMN (Resonancia Magnética Nuclear).

La siguiente tabla muestra diferencias en cuanto a la definición del segmento afectado atendiendo a la prueba empleada.

Localización	Rectoscopia rígida	RMN
Distal	< 5 cm	< 4 cm
Medio	> 5-10 cm	> 4-8 cm
Superior	> 10-15 cm	> 8-12 cm
Nivel de referencia	Canal anal	Unión anorrectal

Tabla 1: Medidas con respecto a nivel de referencia y método de valoración. ESMO Consensus Guidelines⁴⁸.

Las pruebas a realizar en el estudio de extensión incluyen:

1. Colonoscopia

Constituye la exploración más precisa para el diagnóstico de CCR y de sus lesiones precursoras: permite la visualización, la toma de muestras para estudio anatomopatológico, el tratamiento y marcaje de zonas de interés. Se considera apropiada en paciente con sospecha clínica⁴⁹.

La sensibilidad es del 95%, superior al enema opaco y colonografía-TAC (“Colonoscopia virtual”)^{50, 51}. Sin embargo, algunos estudios han manifestado infra-estadificación en lesiones planas o pequeñas (< 1 cm)^{52, 53, 54}. Los factores relacionados con insuficiencia diagnóstica son: colonoscopia incompleta, inadecuada preparación e interpretación errónea de lesiones visualizadas y/o obtención inadecuada de biopsia⁵².

Es una exploración invasiva que no está exenta de complicaciones, aunque poco frecuentes, pueden ser graves. Pueden ser secundarias a la preparación, a la propia exploración y/o a la pseudo-analgesia. Las más frecuentes e importantes son las derivadas de la técnica, fundamentalmente hemorragia y perforación.

Si no es posible realizar una colonoscopia completa (por perforación, obstrucción, estenosis) debe realizarse en los primeros 3-6 meses tras cirugía con el objetivo de identificar lesiones sincrónicas^{55, 56}.

En la actualidad la sigmoidoscopia ha quedado en desuso, puesto que es decisiva la visualización del marco cólico completo.

2. Enema opaco

El enema con doble contraste es una técnica de fácil realización. Tras la limpieza intestinal con enemas o administraciones de soluciones laxantes, se introduce aire en el colon después de que la mayoría de bario haya sido expulsado, no precisa sedantes y el riesgo de perforación es muy bajo. Permite detectar mejor las pequeñas lesiones mucosas, mientras que el enema simple es mejor para evaluar la obstrucción. El enema opaco con doble contraste sólo está indicado cuando la colonoscopia es incompleta.

La sensibilidad del enema con doble contraste es de 89%, pero disminuye para la detección de pólipos. Otras técnicas como la colonografía por TAC tiene una sensibilidad del

78% y esta es casi del 100% en el caso de la colonoscopia, por ello no se utiliza como prueba de elección en el diagnóstico de CCR^{57, 58, 59, 60}.

3. Colonografía-TAC ("Colonoscopia virtual")

Consiste en el estudio del colon y recto mediante la realización de estudios con secciones finas en el TAC y el estudio de estos datos mediante imágenes reconstruidas de 2D en 3D. Se trata de una exploración mínimamente invasiva que no requiere sedación ni analgesia. Los resultados de dos meta-análisis indican que la especificidad y la sensibilidad para el diagnóstico de pólipos de entre 6-9 mm y mayores de 1 cm es elevada para plantearla como alternativa o complementaria a la colonoscopia, así en pólipos de entre 6-9 mm la sensibilidad oscila entre 70-86% y la especificidad 86-93%, y para los de más de 9 mm la sensibilidad y especificidad oscilan entre 85-93% y 97% respectivamente; en los de menos de 6 mm no se logran resultados fiables. Sin embargo, no puede sustituir a la colonoscopia en el CCR por la imposibilidad de toma de muestras para estudio anatomopatológico^{61, 62}.



Figura 3: Colonoscopia virtual que muestra masa polipoidea y su correlación en TAC.

Se recomienda su uso en pacientes con sospecha o diagnóstico de CCR por colonoscopia convencional, o en los que no se ha podido alcanzar el ciego⁶³.

4. Ecografía endorrectal (EER)

Consiste en la introducción transanal de una sonda ecográfica con un transductor giratorio de 360°. La adaptación a las paredes se realiza mediante un globo que se rellena de agua. Permite la visualización y estadificación incluso en tumores de tercio superior. Ofrece las ventajas de ser una prueba accesible económicamente, fácilmente transportable y disponible en la mayoría de centros.

Es el método de elección para determinar el grado de invasión tumoral (T), con una precisión del 80-95%⁶⁴. Es la técnica más sensible para evaluar estadios precoces (T1-T2), siendo menos útil en estadios avanzados, ya que no visualiza correctamente la fascia mesorrectal y, por tanto, no predice de modo adecuada el margen circunferencial. En un estudio randomizado, al menos el 20% de los tumores inicialmente clasificados ecográficamente como uT3-uT4, en la pieza de patología se correspondía a pT2. La ecografía 3D ha sido recientemente introducida y parece más prometedora en la determinación de la T⁶⁵.

Su precisión disminuye en la determinación de la afectación ganglionar al 70-75%⁶⁴. Se considera que ni el tamaño de las adenopatías ni sus características ecográficas son predictores fiables de malignidad.

Se considera la prueba con mayor fiabilidad para valorar el grado de invasión de la pared rectal y está especialmente indicada en tumores precoces, presentando una fiabilidad similar a la RMN para el diagnóstico de adenopatías infiltradas.

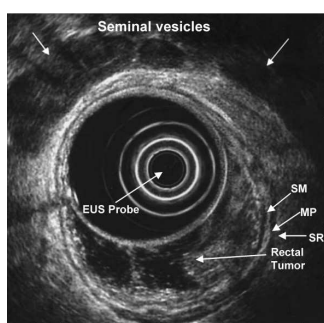


Figura 4: Imagen de ecografía endorrectal.

Se requiere adquirir experiencia, por lo que se necesita superar una curva de aprendizaje con una recomendación de al menos 50 exploraciones. Además es observador dependiente, lo que conlleva a posibles errores de interpretación. Presenta limitaciones técnicas como son la imposibilidad de valorar tumores estenosantes, tumoraciones a más de 10 cm y errores de imagen causados por dificultad de posicionar correctamente la sonda respecto al tumor. La interposición de aire o heces o cambios anatómicos debidos a biopsias puede producir artefactos. Todo ello puede ser causante de la sobre-estadificación. Presenta una mayor limitación que la RMN en la evaluación de la afectación del margen circunferencial lateral y la fascia mesorrectal^{66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79}.

5. RMN

En general emplea bovinas de superficie (no endorrectales) para valorar la pelvis, que permiten visualizar y evaluar las paredes rectales y su relación con todas las estructuras pélvicas que la rodean, fundamentalmente con el mesorrecto y su fascia.

No se precisa preparación especial, a lo sumo una limpieza previa mediante enema.

La RMN tiene una precisión para la invasión de pared en torno al 75-85% y de un 60-70% para infiltración ganglionar. Alta eficacia en la valoración de tumoraciones T3 voluminosas y T4, disminuyendo en estadios precoces. La reacción desmoplásica que se produce en torno al tumor conlleva un riesgo de sobre-estadificación del 38-62% en T2 y del 5-18% en T3⁸⁰.

Permite una evaluación completa del mesorrecto así como también identifica la afectación de la fascia mesorrectal. Aunque no está incluido en el sistema de estadificación, tiene gran relevancia, ya que su proximidad o afectación incrementa el riesgo de afectación del margen circunferencial. En el meta-análisis de Purkayastha⁸¹ se confirma que la RMN de alta resolución predice la invasión del margen de resección circunferencial (CRM) con una sensibilidad y especificidad de 94% y 85%, respectivamente. Los resultados del estudio multicéntrico MERCURY⁸² también lo confirman, con un 82% de concordancia entre RMN y los hallazgos anatomopatológicos, en la predicción de la extensión mural en la grasa mesorrectal y, por lo tanto, es una prueba imprescindible y definitiva para la estadificación, y en consecuencia para la toma de decisiones terapéuticas.

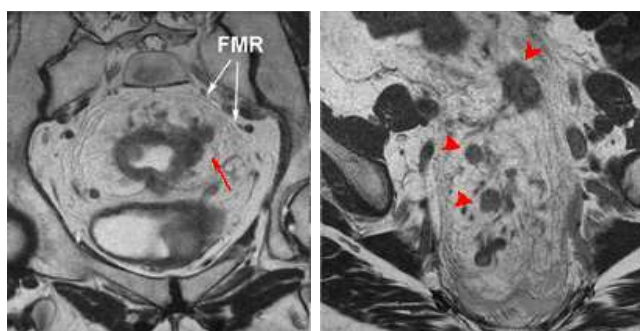


Figura 5: Estadificación clínica mediante RMN. Se muestra infiltración de la grasa perirrectal (flecha roja), aunque sin alcanzar fascia mesorrectal y adenopatías tumorales (cabezas de flecha).

La evaluación radiológica de la estadificación ganglionar (N) es menos fidedigna que la T. La precisión global varía en torno al 60-80%; un meta-análisis señala que no hay

diferencias en sensibilidad y especificidad entre las modalidades (ecografía endorrectal, TAC y RMN). La profundidad de la invasión tumoral se correlaciona no sólo con el riesgo de afectación ganglionar positiva sino también con la precisión de la estadificación ganglionar.

Los criterios de afectación nodal son el descenso de la ecogenicidad y presentar una forma redondeada en vez de oval (ecografía endorrectal, EER), incremento de la intensidad de señal o inhomogeneidad (RMN), e incremento del tamaño y contorno irregular en ambas técnicas^{83, 84}. Los límites de resolución de RMN a nivel nodal son de 3 mm, aunque un 25% son ganglios positivos y mide menos de 3 mm. Un estudio demuestra que la presencia de un contorno irregular y una intensidad de señal no homogénea son predictores más precisos de metástasis ganglionar que el tamaño.

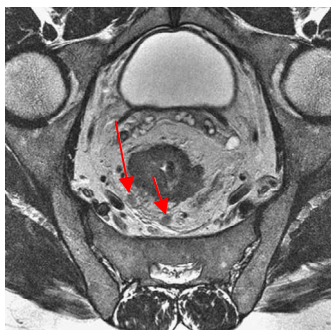


Figura 6: Adenopatías de pequeño tamaño pero de contornos irregulares y ligeramente heterogéneas sugestivas de infiltración ganglionar.

	Invasión Pared Rectal	GL Linfáticos Involucrados	FRM
EER	T1: Rotura en la submucosa	Forma redondeada, contorno irregular, proximidad al tumor 1º, tamaño < 5 mm	No se visualiza fascia mesorrectal
	T2: Penetración a través de submucosa engrosando la muscular propia		
	T3: Extensión a grasa perirrectal		
	T4: Penetración estructuras adyacentes		
RMN	T1: Alisa margen muscular propia	Contorno irregular y señal de intensidad heterogénea es más preciso que el tamaño. en torno al 50% de pN+ son < 5 mm	Tumor o ganglio sospechoso < 1 mm a FRM. Alta correlación entre CRM patológico > 1 mm si separación del tumor a la fascia es de 5 mm
	T2: Tumor penetra en muscular propia; espiculación de grasa mesorrectal puede ser fibrosis, no tumor		
	T3: Nódulo que sobresale o proyección al mesorrecto		
	T4: Signos de extensión a órganos adyacentes (pérdida de plano graso no es suficiente) o a espacio peritoneal		

Tabla 2: Estadio radiológico pretratamiento⁹. EER: Ecografía Endorrectal.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear. FRM: Fascia Mesorrectal.

La RMN en ocasiones puede detectar invasión vascular, dato que se ha considerado asociado a recurrencia sistémica^{85, 86}.

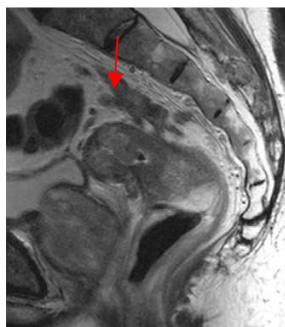


Figura 7: Invasión vascular extramural con extensa afectación de vasos por voluminosa tumoración rectal.

6. Tomografía axial computerizada (TAC) toraco-abdominal

Es una prueba de imagen óptima para la valoración de metástasis a distancia (hepáticas y pulmonares) e invasión de órganos próximos, aunque poco específica para la valoración locorregional. Presenta una precisión en cuanto a infiltración tumoral del 65-75% y del 55-65% para afectación metastásica⁶⁴.

7. Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

Es una prueba de limitada calidad para definir la profundidad de invasión y tiene escasa sensibilidad en establecer la clasificación T, por lo que no se recomienda de rutina, pero en ocasiones puede ser de gran utilidad en la práctica clínica⁸⁷.

Comparado con la TAC, tiene mayor sensibilidad (87% frente 66%) y especificidad (68% frente a 59%) a la hora de localizar enfermedad oculta hepática o pulmonar.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Sanidad (AETS), recomienda su utilización en las siguientes situaciones:

- Re-estadificación con sospecha de recurrencia (recidiva vs fibrosis) y susceptible de cirugía.
- Elevación progresiva de CEA con pruebas diagnósticas no concluyentes.
- Valoración de respuesta terapéutica previa a la cirugía de lesiones metastásicas ante técnicas de imagen no concluyentes.

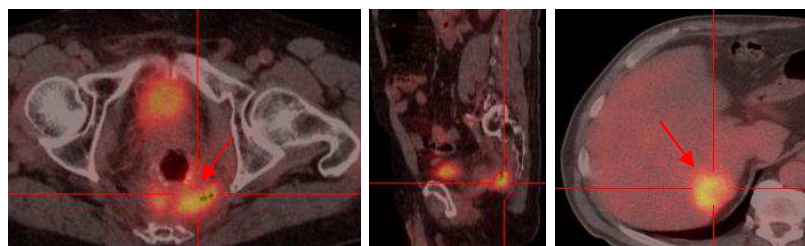


Figura 8: Valoración de sospecha de recidiva local y a distancia (hepática) con PET-TAC.

8. Punción aspiración con aguja fina (PAAF) o biopsia: en el caso de sospecha de metástasis

9. Gammagrafía ósea, TAC cerebral, etc.: sólo en presencia de sintomatología.

En resumen, se prefiere la ecografía endorrectal y la RMN para la valoración de la T y la N; aunque la ecografía ofrece ventajas en estadios iniciales y la RMN para estadios avanzados, ya que substratifica mejor los T3 basándose en el nivel de invasión de grasa perirrectal e invasión vascular. Para estadificación sistémica, es suficiente con el empleo de TAC TAP.

Parámetros	Método de elección		
	Elección (1ª)	Equivalente (si no se dispone de la 1ª opción)	2ª opción
Localización	RMN	Rectoscopio rígido	Rectoscopio flexible
Estadio clínico profundidad (T)	T1	EER	
	T2	RMN	EER
	T3	RMN	EER
	T4	RMN	EER tercio distal
Infiltración de esfínter	RMN	EER	MDCT (tercio superior y medio)
Afectación de fascia mesorrectal	RMN	MDCT (tercio superior y medio)	
Estadio clínico nodal (N)	RMN	MDCT o EER	

Tabla 3: Procedimientos diagnósticos en la estadificación tumoral⁴⁸. EER (ecografía endorrectal) y RMN (resonancia magnética nuclear), MDCT (TAC multidetector).

En cuanto a la valoración de respuesta tras neoadyuvancia, la ecografía sobre-estadifica en un 20% de los casos. El TAC muestra pobres resultados en la evaluación de la respuesta a tratamiento por lo que no se recomienda de rutina en la práctica clínica. La RMN evidencia mejor correlación, pero en ocasiones tiene dificultad para diferenciar el edema-inflamación debido a la fibrosis del residuo tumoral. Debe realizarse entre las 4-6 semanas tras finalizar el tratamiento neoadyuvante.

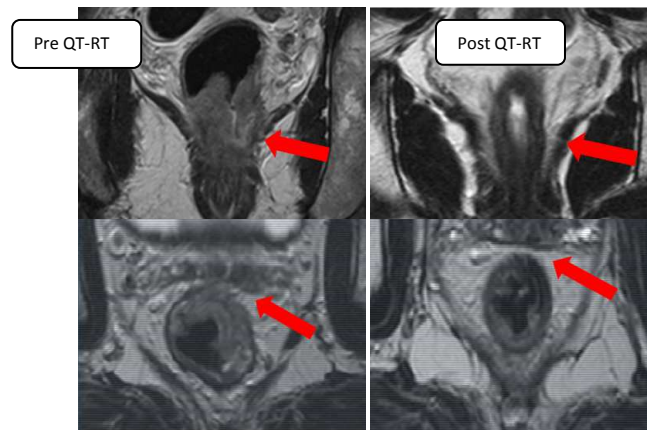


Figura 9: Valoración de respuesta con RMN tras tratamiento preoperatorio.

Aunque pueda estimarse la infraestadificación con dichos métodos, la precisión para el estadio pT y el grado de regresión/respuesta histopatológica es baja. La RMN de difusión es más sensible que la RMN para predecir la respuesta completa patológica (pCR)^{88, 89, 90}, pero no específica.

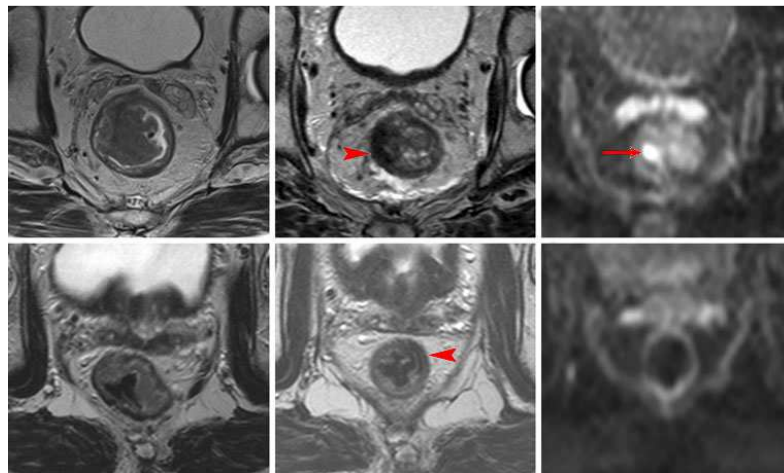


Figura 10: Valoración de respuesta con RMN de difusión. Las flechas marcan áreas de fibrosis, lo que dificulta la discriminación entre tumor residual y pCR: en la imagen superior derecha se observa un incremento de intensidad de señal que se confirma en el espécimen quirúrgico (ypT2). En contraposición, en la imagen inferior derecha se objetiva aumento de señal que posteriormente se ratifica en la muestra quirúrgica como pCR (ypT0)⁸⁹.

El valor de la RMN de perfusión en estudios experimentales ha comunicado resultados alentadores.

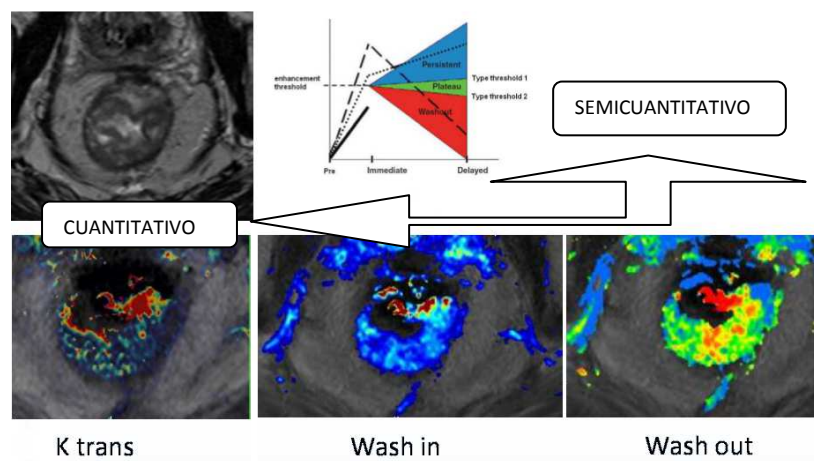


Figura 11: Análisis de respuesta con RMN de perfusión. El k-trans valora el porcentaje de lavado (min). Es una técnica que se basa en la permeabilidad y el flujo sanguíneo para valorar la respuesta a tratamiento.

El tamaño de las adenopatías tras la neoadyuvancia disminuye, por lo que hay que registrar previamente su tamaño, ya que hay un 50% de adenopatías infiltradas en ganglios menores de 3 mm.

1.1.6.2. ESTADIFICACIÓN

En la actualidad, la clasificación TNM, descrita por la International Union Against Cancer (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC) -7ª edición⁹¹- es la recomendada, aunque existen grupos de investigadores que siguen empleando la de Dukes modificada por Astler y Coller (MAC). El sistema de estadificación es evaluado y revisado anualmente, pero no ha incorporado la respuesta al tratamiento, que es un factor contemporáneo crucial.

La TNM define los estadios atendiendo a la profundidad de invasión del tumor y extensión a estructuras adyacentes (T), afectación ganglionar regional (N) y la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M).

Se emplea tanto para el diagnóstico clínico como anatomopatológico. El prefijo “c” para la clasificación clínica previa al tratamiento; los prefijos “p” y “yp” se usan para determinar la estadificación patológica y el estadio patológico tras neoadyuvancia, respectivamente⁹² y por último, el prefijo “r” para las recidivas.

Tumor primario (T)	
Tx	Tumor primario no puede ser valorado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: Incluye células cancerosas confinadas en la membrana basal glandular (intraepitelial) o mucosa de lámina propia (intramucosa) sin extensión a través de las muscularis mucosa a la submucosa
T1	Tumor que invade submucosa
T2	Tumor que invade la muscularis propia
T3	Tumor que invade a través de la muscularis propia los tejidos pericólorrectales
T4a	Tumor que penetra en la superficie visceral del peritoneo
T4b	Tumor que directamente invade o se adhiere a otros órganos o estructuras
Ganglios regionales linfáticos (N)	
Nx	Ganglios regionales no pueden ser valorados
N0	No evidencia de ganglios regionales
N1	Metástasis en 1-3 ganglios regionales N1a: metástasis en 1 ganglio regional N1b: metástasis en 2-3 ganglios regionales N1c: depósito tumoral en la subserosa, mesenterio, o tejidos no peritonealizados perirrectales sin metástasis ganglionares
N2	Metástasis en 4 o más ganglios regionales N2a: metástasis en 4-6 ganglios regionales N2b: metástasis en 7 ó más ganglios regionales
Metástasis a distancia (M)	
M0	No evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia M1a: metástasis confinada a un órgano (hígado, pulmón...) M1b: metástasis en más de un órgano

Tabla 4: Estadificación atendiendo al TNM del AJCC 7ª edición⁹¹.

Estadio	T	N	M	Dukes	MAC (Modificada de Astler-Coller)
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A: Tumor limitado a la mucosa
	T2	N0	M0	A	B1: Tumor que invade la muscular sin llegar a la serosa
IIA	T3	N0	M0	B	B2: Tumor que afecta a la serosa o tejido perirrectal
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3: Tumor que infiltra órganos vecinos
IIIA	T1-2	N1-N1c	M0	C	C1: Afectación ganglionar
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-4a	N1-N1c	M0	C	C2: Afectación ganglionar
	T2-3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-2	M0	C	C3: Afectación ganglionar
IVa	Cualquier T	Cualquier N	M1a	-	-
IVb	Cualquier T	Cualquier N	M1b	-	-

Tabla 5: Clasificación comparada por estadios atendiendo a TNM, AJCC, MAC y Dukes.

Su última edición ha incorporado algunos cambios con respecto a la previa⁹³. Uno de los más relevantes, atendiendo a la diferencia pronóstica⁹⁴, es que el T4 se ha subdividido en: T4a (tumor penetra la superficie de peritoneo visceral) y T4b (tumor que directamente invade o se adhiere a otros órganos o estructuras). Otro de los cambios es la subdivisión de N1: en N1a (metástasis en 1 ganglio), N1b (metástasis en 2-3 ganglios) y N1c (sin invasión ganglionar pero con depósito en subserosa, mesenterio o tejido perirrectal no peritonizado); y de N2: en N2a (metástasis en 4-6 ganglios) y N2b (metástasis en 7 o más ganglios).

Estas nuevas subcategorías reflejan el reconocimiento de que el número de ganglios afectados influye en el pronóstico⁹⁵ al igual que el depósito tumoral sin infiltración de estructura ganglionar^{96, 97, 98}.

1.1.7. HISTOPATOLOGÍA

La mayoría (> 90%) de los cánceres rectales son adenocarcinomas. Algunos adenocarcinomas presentan un componente mucinoso, que puede ser extracelular (coloide) o intracelular (células en anillo de sello). Los cánceres coloides, constituyen entre el 15-50% de los adenocarcinomas, no son un factor pronóstico independiente en contraposición al de células en anillo de sello que sí se asocian con pronóstico adverso y se dan entre el 1-2% de los adenocarcinomas^{99, 100}. Otros tipos histológicos poco frecuentes son: carcinoide¹⁰¹, leiomioma^{102, 103}, linfoma¹⁰⁴ y de células escamosas¹⁰⁵. El sistema de gradación usado para los adenocarcinomas se refiere al grado de diferenciación celular. Algunas instituciones estratifican en tres grupos (bien, moderado o pobremente diferenciado), y otros emplean un sistema basado en cuatro niveles. A pesar de la variabilidad inter e intra-observador en cuanto a la gradación, los pobremente diferenciados se asocian con un pronóstico adverso en los análisis multivariantes.

El estadio patológico proporciona información decisiva sobre el espécimen quirúrgico. Mucha de esta información se detalla en el informe de anatomía patológica¹⁰⁶ que incluye los siguientes parámetros: descripción macro/microscópica de la muestra, así como grosor tumoral, grado histológico, profundidad de penetración y extensión a estructuras adyacentes (T), número de ganglios evaluados, número de ganglios positivos para infiltración tumoral (N), presencia de metástasis a distancia a otros órganos incluyendo áreas ganglionares no regionales (M), margen circunferencial, proximal y distal, grado de regresión del tratamiento neoadyuvante (TRG)¹⁰⁷, invasión linfovascular¹⁰⁸, perineural^{109, 110, 111} y número de depósitos tumorales¹¹².

El manual de la séptima edición incluye una sugerencia al cirujano para que marque en el espécimen quirúrgico el área más profundamente afectada por la infiltración tumoral y que la delimite mediante clips quirúrgicos para que el patólogo pueda evaluar directamente el estado de los márgenes de resección. Los márgenes quirúrgicos se estratifican atendiendo al estado patológico, en el que R0 es cuando se ha logrado una resección completa del tumor con márgenes quirúrgicos negativos, es decir, libres de infiltración tumoral; R1 cuando la resección es incompleta y existe afectación microscópica en los márgenes y por último R2, cuando, al igual que el previo, la resección es incompleta y existe residuo macroscópico postquirúrgico intrapélvico.

Los márgenes de resección circunferencial (CRM) son un importante parámetro patológico en cánceres de recto¹¹³. La identificación del CRM se determina a través de la evaluación del exterior de la circunferencia del espécimen resecado y mesorrecto, el cual requiere a menudo la tinción de las superficies externas y el corte-laminado de la muestra. Se considera positivo si el tumor se encuentra a 1 mm del margen seccionado^{114, 115}. La precisión en su valoración es muy importante, ya que se ha comunicado que es un potente indicador, tanto de recurrencia local, como de supervivencia global^{116, 117, 118}.

En un estudio retrospectivo con 17.000 pacientes, CRM fue mejor indicador de recurrencia local en pacientes tratados con cirugía como primera opción terapéutica, respecto a aquellos que recibieron tratamiento preoperatorio¹¹⁸. El margen circunferencial intranodal positivo muestra menor porcentaje de recurrencia que el de extensión directa tumoral.

El AJCC y el Colegio de Patólogos Americanos (CAP) recomiendan la evaluación de 10-14 y 12-18 ganglios para identificar con precisión el estadio colorrectal, respectivamente¹⁰⁶. Los expertos no alcanzan un consenso sobre el número de ganglios que se deben evaluar para identificar con precisión el estadio tumoral¹¹⁹. Esto es debido a que no discriminan entre colon y recto y que reflejan en el caso de colon la cirugía como primer opción terapéutica. Si atendemos a dos estudios que evalúan exclusivamente tumores rectales, estos ponen de manifiesto que se precisan más de 10 o 14 como mínimo para identificar con precisión un estadio II rectal^{120, 121}. Se conoce que el número medio de ganglios aislados en los pacientes tratados con tratamiento neoadyuvante es significativamente menor que los tratados con cirugía exclusiva (13 vs 19, $p < 0,05$; 7 vs 10, $p \leq 0,0001$)^{122, 123}. Los expertos (NCCN) recomiendan examinar un mínimo de 12 ganglios.

Las guías recomiendan que se defina el grado de regresión experimentado por el tumor tras la administración de tratamiento preoperatorio¹⁰⁶. De acuerdo con las recomendaciones tanto de la NCCN como del Colegio de Patólogos Americanos, la respuesta tumoral debería cuantificarse en una escala que vaya del grado 0 (respuesta completa, no células tumorales viables) al grado 3 (pobre respuesta, mínimo o nula muerte de células tumorales, por tanto extenso cáncer residual)^{106, 107, 124}. En la actualidad, la escala TRG no ha demostrado un valor suficiente como parámetro independiente y de reproducible pronóstico, por lo que no es informado de forma rutinaria.

Múltiples estudios han demostrado que la presencia de invasión perineural (PNI) se asocia con un pronóstico comprometido^{109, 110, 111}. Un estudio retrospectivo con 269 pacientes describió una supervivencia cuatro veces mayor en pacientes sin invasión perineural en comparación con aquellos tumores que invadían estructuras neurales próximas¹¹⁰. Análisis multivariantes de pacientes con estadio

II rectal muestran que estos presentan invasión perineural, y una peor supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años, comparada con los que no presentan PNI (29% vs 82%; $p = 0,0005$)¹⁰⁹. Resultados similares se objetivaron en estadio III¹⁰⁹.

Los depósitos tumorales mesorrectales extranodales o “nódulos satélite”, son agregados tumorales presentes irregularmente en la grasa pericólica o perirrectal, los cuales no muestran evidencia de afectación ganglionar. Parecen ser debidos a la invasión linfovascular o perineural. El número de depósitos extranodales debe ser cuantificado, porque se asocia con una reducción tanto de la supervivencia global como la libre de enfermedad^{98, 112, 125}. Ueno y colaboradores⁹⁸ mostraron que los pacientes con pN0 sin nódulos satélites tenían una supervivencia a 5 años del 91,5% mientras que si presentaban enfermedad extranodal (pN1c), era de un 37% ($p < 0,0001$).

1.1.8. FACTORES PRONÓSTICO

El pronóstico es multifactorial e incluye el estadio tumoral y biología, y factores relacionados con el paciente. Estos pueden ser potencialmente modificados mediante intervención terapéutica.

Existe variedad de factores pronóstico asociados al paciente, al tumor o al tratamiento, los cuales, combinados, pueden definir una escala de estimación pronóstica^{126, 127, 128}. Se destaca los asociados al CCR avanzado.

Grupo	Factores
Paciente	Comorbilidad
	Alto nivel socio-económico
Tumor	Enfermedad sintomática
	Localización de metástasis: Hígado ± pulmón única vs múltiples órganos
	Afectación peritoneal
	Tratamiento adyuvante previo con Oxaliplatino
	Recaída precoz (< 6 ms)
Molecular / genética	MSI-H (alta frecuencia de inestabilidad de microsatélites)
	EGFR (IHC)
	Mutación de KRAS

Tabla 6: Factores pronósticos según guías ESMO⁴⁸.

La definición de subgrupos atendiendo a las características del paciente (PS, presentación clínica y parámetros en relación a la biología tumoral) pueden guiarnos en la toma de decisiones terapéuticas con respecto a la intensidad y selección de agentes anti-neoplásicos.

1.1.9. FACTORES PREDICTORES

Entre los numerosos biomarcadores potenciales publicados, sólo están aceptados para guías de práctica clínica los que se describen en la siguiente tabla:

Grupo	Factores
Tumor	Carcinomatosis peritoneal sintomática
	Metástasis múltiple
Bioquímica	Nivel de CEA previo a tratamiento
	Para toxicidad de QT: - Aclaramiento de creatinina < 30 ml/min para capecitabina - Bilirrubina > 3 ULN para irinotecán
Molecular / genética	Para tratamiento con Ac EGFR: mutación KRAS
	Para toxicidad QT: - UGT1A1*28 genotipo para irinotecán - DPD (dihidropirimidina deshidrogenasa) déficit para fluoropirimidinas

Tabla 7: Factores predictores en CCR avanzado⁴⁸.

- Inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

La mutación KRAS impide la eficacia de tratamiento con anticuerpos contra EGFR y la determinación del estado de KRAS es obligatoria antes de iniciar el tratamiento. Su análisis, ya sea mediante inmunohistoquímica o de secuenciación genética, debe realizarse en el tumor primario o en las metástasis.

Se ha demostrado que la mutación en los codones 12 y 13 del exón 2 (5%) de la región codificada del gen KRAS, predice la ausencia de eficacia de los anticuerpos anti-EGFR^{129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136}, aunque los datos son controvertidos. Por consiguiente, se recomienda genotipar el tejido tumoral en los pacientes en la etapa de diagnóstico, para adaptar el tratamiento sistémico al perfil molecular.

Los pacientes con la mutación V600E-BRAF presentan un peor pronóstico^{137, 138}. Se ha descrito que los pacientes con mutaciones V600E en BRAF, en tumores primarios colorrectales muestran un descenso significativo en la supervivencia libre de progresión (2,7 vs 9,8 ms; $p < 0,001$), y en la media de supervivencia total (14 vs 30 ms; $p < 0,001$) en aquellos pacientes que contenían BRAF nativo¹³⁷. Un análisis retrospectivo sugiere un beneficio potencial en el empleo de anticuerpos monoclonales de EGFR como primera línea de tratamiento sistémico en enfermedad metastásica¹³⁹.

Los datos disponibles sugieren una ausencia de actividad antitumoral del anticuerpo monoclonal en presencia de dicha mutación cuando se usa tras progresión de primera línea¹⁴⁰.

- Inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular.

No hay marcadores predictores todavía para Bevacizumab. Su eficacia no depende del estado mutacional de KRAS o BRAF, receptor soluble del factor de crecimiento del endotelio vascular (sVEGFR) o niveles plasmáticos VEGF. Los cambios en los niveles de factores angiogénicos (fibroblastos, placenta, factor de crecimiento hepatocito) durante el tratamiento con Bevacizumab pueden indicar desarrollo de resistencia; pero no son predictores sino marcadores asociados a progresión.

- Quimioterapia.

La sobreexpresión de topoisomerasa 1, se ha mostrado beneficiosa en el tratamiento con Irinotecan y potencialmente con Oxaliplatino.

Los polimorfismos del gen de reparación de escisión de ADN (ERCC1), timidina fosforilasa o timidilato sintetasa (TS) se asocian con eficacia al Oxaliplatino y 5FU; sin embargo, en la práctica clínica no se emplean de manera rutinaria para la selección terapéutica.

Grupo	Factor
Paciente	PS > 1
	Eficacia después de iniciar el tratamiento - Sd mano pie para eficacia de capecitabina - HTA para eficacia de Ac VEGF
Molecular / genética	Predictores de QT/RT
	- Elevación de TS - Bajo EGFR - Polimorfismo TS*3/*3 o *3/*4 (menos beneficioso QT-RT, que *2/*2, *2/*3 y *2/*4)
	Para tratamiento con AC EGFR
	- Mutación BRAF - Ligandos: niveles de epiregulina - PI3K (exón 20 vs exón 9) mutación - PTEN mutación - NRAS mutación
	Para tratamiento con Bevacizumab
	- VEGF > 98 pg./ml - bFGF, HGF, P1GF incrementado tras progresión
	Para toxicidad y eficacia de QT
	- Elevación de ERCC1 para Oxaliplatino - Elevación de TOPO1 para Irinotecan ± Oxaliplatino

Tabla 8: Predictores potenciales en CCR avanzado⁴⁸.

Factores predictores de toxicidad:

- Déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD): A pesar del riesgo de toxicidad letal potencial con el empleo de fluoropirimidinas (FU) en caso de déficit de DPD, que constituye el 0,3%-1,5% de los pacientes, no se recomienda habitualmente la determinación de DPD. Sólo en caso de toxicidad severa se evalúa si existe o no dicho déficit.
- Polimorfismo de UGT1A1: Sólo si ocurre una toxicidad severa con el uso de irinotecán, se debe comprobar la presencia de dicho polimorfismo. Es especialmente importante cuando se administra a altas dosis (300-350 mg/m²).

1.2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER RECTAL

El abordaje terapéutico del cáncer de recto localmente avanzado ha experimentado un desarrollo extraordinario durante la última década. Hasta hace relativamente poco tiempo, la cirugía exclusiva permanecía como el tratamiento de primera elección, pero a pesar de lograr resecciones radicales, un porcentaje significativo de pacientes (20-50%) desarrollaban posteriormente recidiva pélvica^{141, 142}.

La selección cuidadosa de los pacientes atendiendo a las opciones terapéuticas y al uso de tratamiento multidisciplinar que combine la quimioradioterapia con la cirugía, debe ser recomendada.

1.2.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Atendiendo a la localización y la extensión de la enfermedad existen múltiples opciones de abordaje quirúrgico^{143, 144}. Se pueden considerar procedimientos locales, tales como la polipectomía, la escisión transanal, la microcirugía transanal endoscópica (TEM), y otros más invasivos que implican la resección transabdominal: resección anterior (LAR), proctectomía con escisión total del mesorrecto (TME) y anastomosis coloanal, o re-sección abdominoperineal (AAP).

La escisión transanal es una técnica apropiada para seleccionados T1N0. Lesiones pequeñas (< 3 cm), bien o moderadamente diferenciadas, que se encuentren como máximo a 8 cm del margen anal y que afecten a < 30% de la circunferencia rectal y que no exista evidencia de afectación ganglionar.

La microcirugía transanal endoscópica (TEM) puede facilitar la escisión de tumores pequeños a través del ano cuando las lesiones son adecuadamente identificadas en el recto. Es técnicamente posible llevarla a cabo en lesiones más próximas. Tanto la escisión transanal como la TEM implican una escisión total del espesor neoplásico realizada perpendicularmente a través de la pared intestinal hacia la grasa perirrectal. Se requiere conseguir márgenes mucosos y profundidad negativa (> 3 mm). El espécimen resecado debe ser orientado antes de ser fijado para facilitar la evaluación anatomopatológica.

Las principales ventajas de los procedimientos mencionados son: mínima morbilidad (preservación de la función ano-rectal), mortalidad y una rápida recuperación post-operatoria^{145, 146}. Si el informe anatomopatológico muestra características adversas tales como alto grado histológico, márgenes positivos, invasión linfovascular (LVI), perineural, etc., se recomienda llevar a cabo un

procedimiento más radical. Los datos de resultados a largo plazo en pacientes con T2 y escisión local son escasos¹⁴⁶.

Las limitaciones de la escisión transanal incluye la ausencia de estadificación nodal patológica. Además, se han descrito micrometástasis ganglionares en estadios rectales tempranos, difícilmente identificables mediante ecografía endorrectal¹⁴⁷. Estas observaciones pueden ser la verdadera causa de que los pacientes con escisión local presenten un porcentaje más elevado de recurrencia local que las cirugías más radicales^{146, 148}. Un estudio retrospectivo reciente¹⁴⁸, evaluó en 282 pacientes estadio T1 ambos procedimientos, encontrando una diferencia significativa a favor de escisión radical en recurrencia local (13,2% vs 2,7%; $p = 0,001$). Datos similares fueron obtenidos por otros autores (12,5% vs 6,9%; $p = 0,003$)¹⁴⁶.

Pacientes con cáncer rectal que no cumplan los requerimientos para llevar a cabo cirugía local deben ser tratados con resección transabdominal. Se prefieren aquellos procedimientos en los que se pueda preservar la función del esfínter, aunque este objetivo no se logra en todos los casos. El empleo de quimiorradioterapia preoperatoria puede inducir una infraestadificación y una disminución del volumen tumoral, permitiendo así conseguir un porcentaje mayor de cirugías de conservación del órgano.

En las resecciones transabdominales se recomienda realizar una escisión total del mesorrecto (TME). Se considera mesorrecto al tejido graso, linfovascular y neural adherido circunferencialmente al recto desde el promontorio, donde la arteria hemorroidal superior se divide en sus ramas izquierda y derecha, hasta el nivel de los músculos elevadores del ano, en el tercio inferior del recto. Este término fue acuñado en 1982 por R. J Heald¹⁴⁹, que desplazó la técnica quirúrgica convencional basada en la disección manual del recto, la cual se asociaba a la obtención de un mesorrecto incompleto o insatisfactorio y que frecuentemente ocasionaba daño neurológico. Hoy en día, se acepta como técnica quirúrgica estándar la exéresis anatómica, bajo visión directa del recto y su mesorrecto, preservando su fascia visceral. Se debe realizar la escisión total del mesorrecto en los tumores situados en el tercio medio e inferior. Sin embargo, en los tumores de tercio superior el mesorrecto debe extirparse al menos 5 cm inferior al tumor, pues existe suficiente evidencia de la existencia de implantes mesorrectales tumorales hasta 4 cm por debajo del tumor^{149, 150, 151, 152, 153, 154}. Su eficacia ha sido confirmada a través de estudios prospectivos y multicéntricos, demostrando que el entrenamiento adecuado supone una reducción en la tasa de recidivas locales y un incremento en la supervivencia^{155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164}.

Los patólogos aportan una contribución esencial en la evaluación de la escisión mesorrectal, que incluye la valoración macroscópica y microscópica así como el margen circunferencial. Se debe llevar a cabo una descripción detallada de la calidad del espécimen mesorrectal, teniendo en cuenta la gradación descrita en el estudio alemán; esas guías están avaladas por los expertos de la NCCN¹¹⁰.

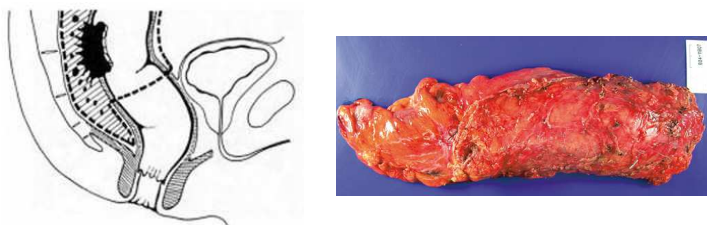


Figura 12: Escisión mesorrectal (técnica) y correlación en el espécimen quirúrgico.

Para lesiones localizadas en tercio superior y medio, una resección anterior (LAR) que se extienda 4-5 cm por debajo de la zona más distal del tumor, seguida de una anastomosis colorrectal, es el tratamiento a elegir. Cuando no es posible llevar a cabo una anastomosis, se opta por una colostomía. Se recomienda una TME amplia que facilite una adecuada linfadenectomía y proporcione un porcentaje elevado de márgenes circunferenciales negativos.

En ocasiones es posible llevar a cabo una resección anterior baja, evitando la amputación abdominoperineal (AAP). Son factores favorecedores una función esfinteriana preoperatoria adecuada, pelvis ancha, pacientes no obesos y tumores no muy voluminosos. La cirugía conservadora es posible para las neoplasias situadas a 1 cm por encima de la musculatura puborrectal. El empleo de un estoma de protección en las resecciones anteriores ultrabajas ha supuesto una reducción en la tasa de fugas anastomóticas, por lo que existe suficiente evidencia para recomendar su empleo habitual^{165, 166, 167, 168, 169, 170}. Por el contrario, no está indicado como norma en las anastomosis del tercio medio o superior del recto.

La aplicación de quimiorradioterapia preoperatoria ha permitido incrementar la tasa de cirugía conservadora en tumores localizados en el tercio distal (< 6 cm) manteniendo los mismos principios oncológicos^{171, 172, 173, 174, 175}. La AAP es una intervención cada vez más infrecuente. Existe controversia sobre la indicación de AAP tras la administración de tratamiento preoperatorio por el riesgo de islotes neoplásicos residuales.

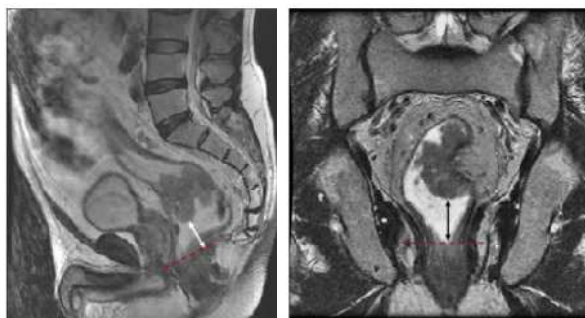


Figura 13: Tumor de tercio inferior en el que se llevará a cabo RAB dado que no existe afectación esfinteriana.

La AAP debe limitarse a aquellos tumores que infiltran aparato esfinteriano y los indiferenciados a menos de 2 cm de la línea pectínea. Se considera como indicación de recurso la existencia de una incontinencia fecal previa a la aparición de sintomatología tumoral o en pacientes muy ancianos o pluripatológicos, con alto riesgo de fracaso anastomótico o de incontinencia fecal severa. Conlleva una resección en bloque del recto-ano, así como el mesenterio circundante, TME y tejido blando perianal e implica una colostomía permanente¹⁷⁶.

En análisis recientes retrospectivos entre AAP y LAR, se han descrito que los pacientes tratados con amputación abdominoperineal presentan peor control local y supervivencia general^{177, 178}. No está suficientemente claro si esas diferencias pueden ser atribuidas sólo al procedimiento quirúrgico, al propio paciente, a características tumorales, o es la combinación de dichos factores. Sin embargo, los resultados de un estudio retrospectivo que incluía cinco estudios europeos sugieren que existe relación entre el propio procedimiento de la amputación y el incremento de riesgo tanto de recurrencia como de muerte¹⁷⁷.

Existe consenso en considerar que el margen distal es suficiente si está a 2 cm, excepto en los tumores pobremente diferenciados o en aquellos con invasión neural o linfovascular. Incluso, cuando se realiza TME con conservación esfinteriana en los tumores distales, este margen se ha reducido a menos de 1 cm, sin aumentar la tasa de recidivas locales, especialmente si se asocia quimiorradioterapia. En tumores voluminosos, con factores histológicos adversos, debemos conseguir márgenes distales superiores a 1 cm.

Los datos de estudios aleatorizados que evalúan el uso de cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer rectal son limitados^{179, 180}. Jayne y colaboradores¹⁷⁹ comparan resección laparoscópica con cirugía abierta, y no encuentra diferencias en recurrencia local, SLE y supervivencia general entre los dos grupos. Con un seguimiento de 5 años no se identifica diferencias en supervivencia global (52,9% vs 60,3%; $p = 0,132$)¹⁸¹. Se han descrito factores que pueden influir en estos resultados¹⁸², precisando

seguimientos más prolongados para poder extrapolar datos con solvencia. La cirugía laparoscópica para cáncer rectal se prefiere en el ámbito de grupos expertos o ensayo clínico.

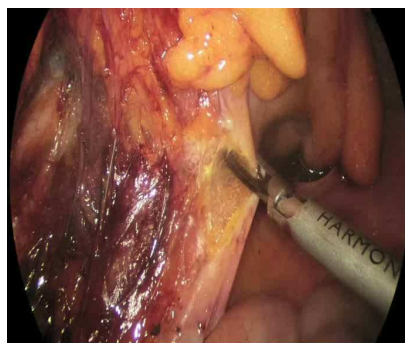


Figura 14: Cirugía laparoscópica.

La dehiscencia de sutura es la mayor causa de morbilidad quirúrgica. La tasa de fugas anastomóticas se encuentra en torno al 8% en resección anterior baja y al 10-20% en ultrabajas. Las anastomosis ultrabajas, la quimioradioterapia preoperatoria, los acontecimientos adversos intraoperatorios se comportan como variables independientes de riesgo de fuga, en los análisis multivariantes.

1.2.1.1. VALORACIÓN DEL INTERVALO QUIRÚRGICO

El periodo de espera entre la finalización del tratamiento neoadyuvante y la cirugía es un tema controvertido y en pleno debate en la actualidad. La mayoría de estudios aseveran que es preciso al menos un periodo de 4 semanas desde la finalización del tratamiento neoadyuvante para reconocer algún grado de regresión tumoral^{183, 184, 185}. A pesar de que numerosos estudios ratifican estos resultados, existen discrepancias^{186, 187, 188}.

Hipotéticamente, la lesión biológica debida a la radiación es un fenómeno tiempo-dependiente^{186, 189, 190}, por lo que a mayor intervalo, mayor regresión y, por tanto, mejor respuesta clínica. En la actualidad, los esquemas fraccionados de QT-RT (50,4 Gy) aceptan como intervalo óptimo de 4 a 8 semanas tras concluirse el tratamiento preoperatorio¹⁹¹. Se registra una tasa de respuestas patológicas completas en torno al 10-25%, y una disminución de la estadificación clínica previa de entre un 40-80%.

El grado de respuesta también difiere en función del esquema radioterápico empleado. El estudio holandés¹⁹² observó que el empleo del “fraccionamiento corto” (5x5 Gy) seguido de cirugía inmediata dentro de los 10 días posteriores no reconocía una respuesta clínica ni patológica

significativa. Sin embargo, la resección efectuada de manera no inmediata permitía observar una reducción de forma sustancial del volumen tumoral¹⁹³.

Con respecto a fraccionamiento corto, existen estudios randomizados^{194, 195, 196, 197, 198, 199, 200} que no muestran diferencias en preservación de la función ano-rectal, complicaciones post-operatorias, ni en supervivencia, pero sí en porcentaje de respuestas patológicas completas a favor de mayor tiempo de espera desde la finalización de la neoadyuvancia. Sin embargo, estudios no aleatorizados muestran datos similares a los de fraccionamiento prolongado^{191, 201, 202, 203}.

Los artículos más relevantes en valoración de los tiempos de intervalo hasta la cirugía e implicaciones pronósticas son descritas a continuación.

Lim²⁰⁴ agrupó los pacientes en función del tiempo en el que se realizó la cirugía (4-6 sm vs 6-8 sm). Ambos grupos eran similares en cuanto a características basales, presentaban proporciones similares de infraestadificación (47,5% vs 44,4%; $p = 0,548$), reducción de volumen tumoral (34,6% vs 34,2%; $p = 0,870$) y respuestas completas (13% vs 15%; $p = 0,740$). Es probable que no se observaran discrepancias debido tanto al número de pacientes como a la diversidad de esquemas quimioterápicos empleados. Dado que es un estudio retrospectivo no randomizado, no se deben extraer conclusiones definitivas.

Valoración de respuesta y datos patológicos por grupo de QT-RT preoperatoria			
	Grupo A (28-41 días) N = 217	Grupo B (42-56 días) N = 180	p
Reducción de volumen (%)*	34,6%	34,2%	0,870
Infraestadificación T (n, %)	103 (47,5%)	80 (44,4%)	0,548
Infraestadificación N (n, %)	123 (56,7%)	90 (50%)	0,184
Tamaño tumoral patológico (cm, media, SD)	2,2 (1,8)	2,0 (1,6)	0,935
ypT0:ypT1:ypT2:ypT3:ypT4	34:10:58:110:5	29:12:46:83:10	0,407
ypN0:ypN1:ypN2	144:49:21	120:39:15	0,906
Nº de ganglios aislados (media, SD)	14,8 (7,6)	14,7 (7,1)	0,872
Afectación CRM (n, %)	6 (2,8%)	5 (2,8%)	0,994
Grado de regresión tumoral (TRG) TRG I+II:III+IV	163:54	124:56	0,168
Respuesta completa (n, %)	30 (13,8%)	27 (15%)	0,740

Tabla 9: Parámetros evaluados en el análisis de respuesta descritos en el estudio de Lim y colaboradores²⁰⁴.

*Medición volumétrica con RMN.

Francois¹⁸⁴ llevó a cabo un estudio randomizado en el que estratificó a los pacientes en un grupo de cirugía temprana (2 semanas) y otro tardía (6-8 semanas) tras la administración de radioterapia hipofraccionada exclusiva (39 Gy en 13 fracciones). Advirtió un beneficio en la respuesta clínica global (53,1% vs 71,7%) en el porcentaje de respuestas completas patológicas (26% vs 10,3%; $p = 0,005$), en el downstaging, y en la preservación esfínteriana aunque ésta última no significativa (67,7% vs 75,5%).

Respuesta clínica y patológica			
	Cirugía temprana N = 99	Cirugía tardía N = 102	p
Respuesta tumoral clínica			
Ninguna	45	28	0,008
Parcial	49	65	0,043
Completa	2	6	0,279
Espécimen histopatológico			
pCR	7	14	0,166
Escasas células residuales	3	12	0,029
Tumor presente	87	74	0,005
Estadio tumoral patológico			
pT0/1	15	29	0,026
pT2	23	22	0,866
pT3	56	45	0,093
pT4	5	5	0,990
Estadio patológico ganglionar			
pN0	67	76	0,344
pN1	15	20	0,459
pN2-3	16	5	0,011

Tabla 10: Valoración de respuesta del ensayo clínico aleatorizado Lyon R90-01¹⁸⁴.

Se registraron datos parecidos en cuanto a control local (83% vs 81%) y supervivencia global (78% vs 73%) a 2 y 3 años, respectivamente¹⁸⁴. Estos resultados deben entenderse con cautela ya que, como se comentó previamente, el intervalo de 2 semanas es insuficiente para alcanzar cambios histológicos compatibles con regresión. Sin embargo, estudios similares con hipofraccionamiento (31,5 Gy en 18 fracciones)²⁰⁵ e intervalos relativamente cortos muestran reducciones significativas del tamaño tumoral, así como tasa de pCR del 4,4%.

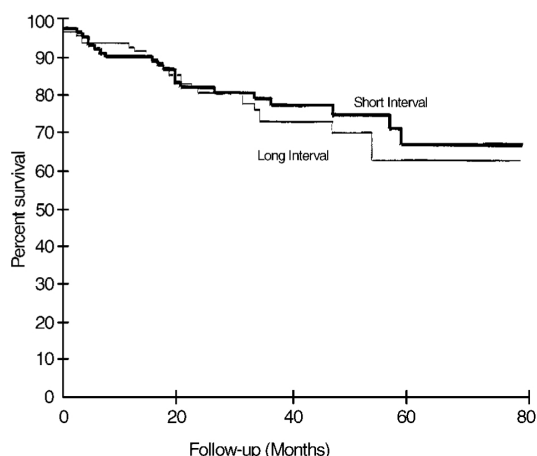


Figura 15: Comparación de supervivencia global entre intervalo corto y largo (Lyon R90-01)¹⁸⁴.

Con respecto a tratamientos combinados de quimio-irradiación preoperatoria, Moore²⁰⁶ apunta que un intervalo mayor de 44 días alcanza porcentajes superiores de infraestadificación y respuestas patológicas completas, aunque no alcanzan significación estadística. Datos parecidos fueron mostrados por otros estudios^{207, 208, 209}. En contraposición, otros autores no muestran diferencias en pCR efecto que

puede deberse al empleo de esquemas diferentes, selección parcial del intervalo por parte del cirujano así como la diversidad de criterios de evaluación de respuesta. En cuanto a las complicaciones quirúrgicas, se muestra una proporción superior de complicaciones anastomóticas en el intervalo largo (0% vs 7%; $p = 0,05$) y perianales en el intervalo corto (18% vs 0%; $p = 0,25$). Tran y colaboradores²¹⁰ tampoco objetivó diferencias reseñables, pero sí describen un periodo de ingreso hospitalario más prolongado en el grupo de mayor demora en probable relación a una proporción superior de tumores de tercio inferior.

Es difícil inferir conclusiones debido a la heterogeneidad de los estudios que valoran el intervalo quirúrgico, por lo que se precisan estudios aleatorizados, prospectivos que permitan establecer conclusiones definitivas.

1.2.2. RADIOQUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE

1.2.2.1. TRATAMIENTO ADYUVANTE

La cirugía es la principal arma terapéutica. Las recurrencias locales ocurren aproximadamente entre un 25-50% de los pacientes con tumores localmente avanzados (T3, N+) en la era de la escisión mesorrectal total (TME)¹⁴². La recurrencia pélvica se asocia con una morbilidad significativa y porcentajes substancialmente bajos de resecciones curativas de rescate²¹¹. El *Gastrointestinal Study Group* (GITSG), el *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG), y el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP R-01) elaboraron un estudio randomizado que demostraba que existía un incremento del control local y de la supervivencia con el empleo de QT-RT postoperatoria^{212, 213, 214}.

En 1990, en la Conferencia de Consenso del *National Institute of Health* norteamericano²¹⁵ se recomendó el tratamiento adyuvante con quimioradioterapia tras la cirugía radical en casos de cáncer de recto localmente avanzados (estadios II y III). Para establecer dicha indicación, se basaron en los resultados de los estudios previamente descritos. En la neoplasia rectal, no sólo se debe tener en cuenta la supervivencia libre de enfermedad y global, sino también el control local como índice clínicamente valioso, ya que la recidiva locorregional es frecuente, y se asocia con una elevada morbilidad.

La comunidad quirúrgica experta ha demostrado que la TME reduce el fallo local a < 10% debido a un menor porcentaje de márgenes circunferenciales positivos, cuestionando el valor de la adición de radioterapia adyuvante²¹⁶. Sin embargo, el *Dutch Colorectal Cancer Group* demostró el beneficio de la radioterapia combinada con la TME y de la quimioterapia adyuvante²¹⁷.

1.2.2.2. RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE FRENTE A ADYUVANTE

Numerosos estudios han comparado la administración de radioterapia pre o postoperatoria²¹⁸. El estudio randomizado del grupo alemán ("*German Rectal Cancer Study Group*" CAO/ARO/AIO-94)²¹⁹ que comparó quimioradioterapia pre versus postoperatoria en el tratamiento de pacientes estadio II/III, demostró que el tratamiento neoadyuvante se asociaba con una reducción significativa de la recurrencia local (6% vs 13%; $p = 0,006$) y de toxicidad G3-4 aguda (27% vs 40%; $p = 0,001$) y tardía (14% vs 24%; $p = 0,01$). Así mismo describen un incremento en la preservación del esfínter en tumores distales de un 19% a 39% respectivamente. No se observaron diferencias en supervivencia global entre ambos grupos. Resultados a largo plazo (134 meses) han sido recientemente comunicados, persistiendo el beneficio en el control local (7,1% vs 10,1%; $p = 0,048$), sin mejoría en supervivencia global (59,6% vs 59,9%; $p = 0,85$)²²⁰

Más recientemente, el estudio NSABP R-03 ha descrito un beneficio significativo en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años (64,7% vs 53,4%; $p = 0,011$) y muestra una tendencia a incrementar la supervivencia global (74,5% vs 65,6%; $p = 0,065$)²²¹.

Entre las ventajas potenciales de la neoadyuvancia se especula con el valor de la respuesta tumoral y la preservación de tejido sano intra-abdominal^{218, 222}. La reducción del volumen tumoral puede facilitar la resección e incrementar la probabilidad de conservación del esfínter. Aunque existen estudios que han sugerido que la quimioradioterapia o radioterapia preoperatoria se asocia con una mayor conservación del esfínter^{218, 219}, esta conclusión no ha sido avalada por dos meta-análisis^{223, 224}.

Los tejidos que no han sido sometidos previamente a cirugía están mejor oxigenados, lo que puede favorecer el bioefecto de la radioterapia. La radioterapia preoperatoria disminuye el volumen de intestino irradiado, ya que no existe manipulación quirúrgica por lo que no se han formado adherencias o no se ha desplazado el bloque intestinal a la pelvis menor. Puede añadirse una menor probabilidad de complicaciones, sobre todo de dehiscencias de anastomosis, ya que esta zona es resecada con posterioridad durante el procedimiento quirúrgico. Entre las desventajas más evidentes está la posibilidad de sobre-tratamiento de estadios tempranos^{219, 225}.

Los estudios randomizados y meta-análisis recientes indican que la QT-RT neoadyuvante seguida de cirugía es el tratamiento recomendable en cáncer rectal localmente avanzado^{226, 227}.

1.2.2.3. RADIOTERAPIA EXTERNA

1.2.2.3.1. PATRONES DE RECAÍDA. DEFINICIÓN DE VOLUMENES DE IRRADIACIÓN

El diseño de los campos de irradiación se basa en el conocimiento de los patrones de recurrencia locorregional después de la cirugía. La diseminación linfática es principalmente en dirección cefálica contenida dentro de la fascia mesorrectal y a lo largo del sistema mesentérico que frecuentemente es diseccionada con el tejido de TME. La dinámica de fluido intraquirúrgico pélvico potencialmente contaminado por células tumorales es un factor de riesgo apenas estudiado o mencionado respecto a la topografía de la recidiva pélvica cáncer de recto.

La frecuencia relativa y el sitio de fallo pélvico fueron definidos inicialmente por Gunderson²²⁸. En esta experiencia, las localizaciones de fallo eran el tejido blando de la pelvis y la anastomosis (69%), en los ganglios pélvicos (42%) y periné (25%). Hruby y colaboradores²²⁹ afirmó que la mayoría de las recaídas locales ocurrían en la pelvis central-posterior 47% o en la anastomosis 21%, mientras que las recurrencias anteriores 11% correspondían a estadios T4. Las recurrencias perineales se constataban en el 16% de los pacientes que fueron sometidos a AAP. Roels y colaboradores²³⁰ definieron cinco áreas anatómicas basándose en la localización más frecuente de las recidivas y/o la afectación ganglionar:

1. El área mesorrectal abarca el mesorrecto, que comienza a la altura del promontorio (S1), en el origen de la arteria rectal superior y finaliza a nivel de la inserción del músculo elevador del ano; se incluyen los ganglios mesorrectales y los que se encuentran a lo largo de la arteria rectal superior.
2. El área de la pelvis anterior contiene los órganos pélvicos (vagina, útero, vejiga, uretra, próstata y vesículas seminales) localizados ventralmente en la zona mesorrectal.
3. El área de pelvis posterior abarca fundamentalmente el espacio presacro. Tiene forma triangular, limitada posteriormente por fascia presacra y anteriormente por la fascia mesorrectal. Contiene también los vasos sacros medios y laterales, los linfáticos de las cadenas presacras, ramas anteriores de nervios sacros y el plexo hipogástrico inferior.
4. El área de pelvis lateral engloba la cara lateral de la fascia mesorrectal, donde se sitúan los ganglios ilíacos internos y los obturadores.
5. El área de pelvis inferior contiene el aparato esfinteriano, junto con el espacio perineal y las fosas isquiorrectales.

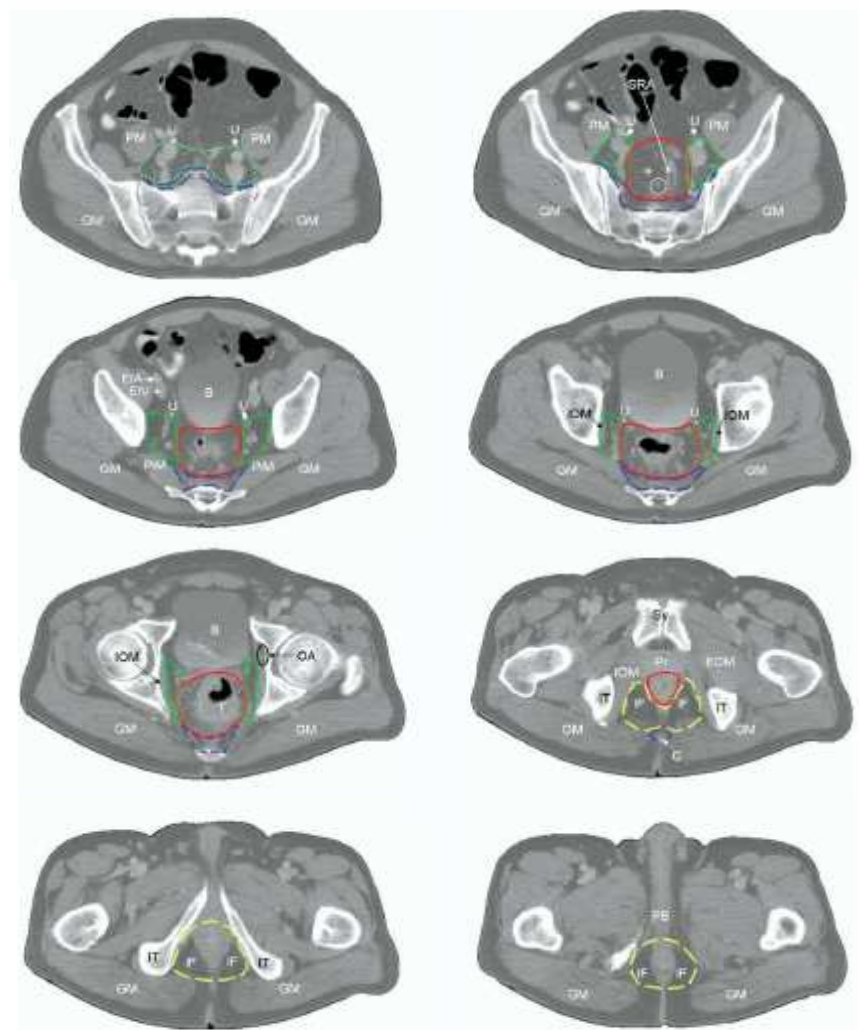


Figura 16: Áreas pélvicas en riesgo 230 . Azul: área pélvica posterior (PPS). Rojo: área mesorrectal (MS).
 Amarillo: área pélvica inferior (IPS), que incluye las fosas isquiorrectales (FI/IF).
 Verde: regiones ganglionares. B: Vejiga. C: Coxis. P: Promontorio. PB: Bulbo Peneano.
 T: Tumor. U: Ureter. Pr: Próstata. Sy: Sínfisis del Pubis. EIA: Arteria Iliaca Externa.
 EIV: Vena Iliaca Externa. EOM: Músculo obturador externo. GM: Músculo Glúteo Mayor.
 IOM: Músculo Obturador Interno. IT: Tuberosidad Isquiática. LAM: Músculo Elevador del Ano.
 OA: Arteria Obturadora. PiM: Músculo Piriforme. PM: Músculo Psoas. SRA: Arteria Superior Rectal.

1.2.2.3.2. DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DE CTV/PTV PRE Y POSTOPERATORIO

Se recomienda que el CTV abarque el tumor rectal, el área mesorrectal y la pelvis posterior (espacio presacro) en todos los casos. Además, deben incluirse los ganglios laterales de la pelvis (iliacos internos) en todos los casos y abarcar los ganglios del obturador en tumores a menos de 10 cm del margen anal. Asimismo, se incluye la pelvis inferior (fosa isquiorrectal) cuando está afectado el aparato esfinteriano, cuando se planifica una resección abdominoperineal (AAP) o el tumor se encuentra a menos de 6 cm del margen anal. Deben considerarse los ganglios iliacos externos cuando el tumor sobrepasa la fascia mesorrectal e invade un órgano que drena en este grupo ganglionar, y los ganglios

inguinales si existe afectación del canal anal o del tercio inferior de vagina. No se precisa extender el campo de irradiación para incluir ganglios de la arteria mesentérica inferior ni los iliacos primitivos.

La inclusión o no de la fosa isquiorrectal ha sido motivo de debate. Bujko y colaboradores²³¹ manifiestan que no se observan recidivas en dicha localización excepto en AAP, y éstas pueden explicarse por contaminación durante el procedimiento quirúrgico. Los músculos elevadores del ano constituyen una barrera efectiva contra la diseminación hacia fosa isquiorrectal. Por tanto, recomiendan que la fosa se incluya sólo en tratamiento postoperatorio y en pacientes sometidos a AAP.

En un intento de homogeneizar los volúmenes blancos, se utilizan las guías del atlas de Myerson²³², que se explicarán en detalle posteriormente. Se recomienda un posicionamiento que minimice la presencia de intestino delgado en el cono pélvico, es decir, de cúbito prono, vejiga llena y sistemas de inmovilización con dispositivos tipo “belly-board” o “alpha cradle” con corcho protusor, etc.

1.2.2.3.3. EVOLUCIÓN DEL FRACCIONAMIENTO EN EL TRATAMIENTO PREOPERATORIO

En los años 90, los investigadores europeos centraron sus estudios en regímenes de hipofraccionamiento, que administraban 5 fracciones consecutivas de 5 Gy/d seguidas de cirugía dentro de un periodo de 10 días desde el inicio de RTE. El *Stockholm Rectal Cancer Study Group*²³³, se randomizó a RTE preoperatoria (fraccionamiento corto) seguida de cirugía vs cirugía exclusiva, con un seguimiento medio de 53 meses. Se observó una reducción significativa de la recurrencia local a favor del tratamiento combinado en todos los estadios con un RR 0,47 (0,33-0,67; $p < 0,01$) pero sin diferencias tanto en la supervivencia global como en la metástasis a distancia.

Se objetivó un incremento en la mortalidad postquirúrgica en la rama que asociaba RT (8% vs 2%; $p < 0,01$), generalmente de origen cardiovascular, sobre todo en pacientes mayores de 75 años. El CTV estaba formado por: periné, ano, recto, adenopatías inguinales, obturadoras y paravertebrales hasta L2 aproximadamente. Dado el amplio volumen de irradiación se observó un mayor porcentaje de trombosis venosa profunda (TVP), fracturas de pelvis ósea y obstrucción intestinal.

Con un seguimiento más prolongado (107 meses) se publicó el *Stockholm Rectal Cancer Study Group I*²³⁴, estudio randomizado, prospectivo en el que se objetivaba una reducción relativa de un 56% en la incidencia de recurrencia pélvica (12% vs 25%; $p < 0,001$), persistiendo la incidencia similar de metástasis a distancia. Como consecuencia del elevado porcentaje de complicaciones, se disminuyó el volumen de irradiación, situando el límite superior del CTV a la altura de L4. Se emplearon 4 campos en vez de los 2 campos AP/PA que se empleaban en el estudio previo. La diferencia de complicaciones

postquirúrgicas entre ambos grupos fue significativa (41% vs 28%; $p < 0,01$), sobre todo debido a la incidencia de infección.

En cuanto a la mortalidad no se observaron diferencias con respecto al estudio previo a pesar de la limitación por edad establecida en los criterios de inclusión (2% vs 1%).

En contraposición, el *Swedish Rectal Cancer Trial*²³⁵ mostró beneficio en la supervivencia global (58% vs 48%; $p = 0,004$) y una menor recurrencia local comparado con la cirugía exclusiva, y objetivó que la irradiación no incrementaba la mortalidad postoperatoria (4% vs 3%; $p = 0,03$).

Un estudio de actualización, publicado en 2005, muestra que los pacientes con fraccionamiento corto (hipofraccionamiento) presentan un mayor riesgo de hospitalización debido a obstrucciones intestinales y a complicaciones gastrointestinales²³⁶. Nuevos análisis evaluaron su eficacia en estadios T1-3, señalando que las mejoras en el control local no se traducían en una supervivencia global superior^{217, 237, 238}.

En un reciente estudio multicéntrico, randomizado, de 1.350 pacientes se compara una primera rama con RT preoperatoria (hipofraccionamiento) sin adyuvancia con una segunda rama de no tratamiento con RT preoperatoria y QT-RT postoperatoria en pacientes seleccionados (CRM positivos) y no RT en pacientes sin evidencia de enfermedad residual tras cirugía²³⁹. Los resultados de este estudio muestran que los pacientes que reciben RT preoperatoria presentan un descenso significativo en la recurrencia local y un incremento absoluto de un 6% en supervivencia libre de enfermedad a 3 años ($p = 0,03$), aunque no se observaron diferencias en supervivencia global entre los dos esquemas terapéuticos^{239, 240}.

Tras un seguimiento prolongado (12 años) del estudio holandés de fraccionamiento corto²⁴¹, se ha observado un incremento significativo de la supervivencia a 10 años en estadios III con CRM negativo en la rama de radioterapia seguida de cirugía (TME experta) comparada con el grupo al que se administra cirugía exclusiva (50% vs 40%; $p = 0,032$). Sin embargo, se detecta un incremento de causas de muerte en el grupo de radioterapia (14% vs 9%) en relación a segundas neoplasias, eliminándose cualquier beneficio en supervivencia en la subpoblación de ganglios negativos.

Son minoritarios los estudios que han comparado radioterapia preoperatoria hipofraccionada y quimioradioterapia preoperatoria con fraccionamiento convencional. Un estudio randomizado con 312 pacientes no comunica diferencias en recurrencia local, supervivencia (SG, SLE) ni toxicidad¹⁹⁵. Resultados similares han sido descritos por otros autores¹⁹⁸.

Finalmente, la revisión sistemática de Wong²⁴², sugiere que el empleo de QT-RT preoperatoria con fraccionamiento convencional debe ser considerado como tratamiento estándar en tumores localmente avanzados, siendo una opción terapéutica alternativa interesante el empleo de hipofraccionamiento en pacientes no candidatos a tratamiento combinado convencional.

1.2.2.3.4. ESCALADA DE DOSIS. RELACIÓN DOSIS-RESPUESTA

Empleando esquemas preoperatorios basados en 5FU se alcanzan unas tasas de pCR en torno al 10-20%, con una tasa de control local a 5 años del 79%²¹⁹. Ante estos resultados, es cuestionable, si aumentar las dosis beneficiaría la evolución de la enfermedad, aunque se ha identificado mejor pronóstico en los pacientes que obtienen pCR en la neoadyuvancia²⁴³.

En el cáncer de recto se ha identificado una relación dosis-respuesta. Una revisión de 3 estudios fase II en el *Princess Margaret Hospital* encuentra mayor tasa de pCR en pacientes que habían recibido 50 Gy frente a 46 y 40 Gy²⁴⁴. El RTOG R-0012²⁴⁵, estudio fase II, ha comparado la QT-RT preoperatoria a dosis de 60 Gy (BID 1,2-45,6 Gy, con sobreimpresión de 9,6-14,4 Gy) con un esquema de fraccionamiento convencional de 45 Gy, con sobreimpresión de 5,4-9 Gy concomitante a 5FU/irinotecán. La tasa de pCR es de las más altas publicadas, similar en ambas ramas del 28%, aunque con elevada e intensa toxicidad aguda no hematológica (G3-4, 38-45% respectivamente).

Es controvertido en la actualidad que aumentar la dosis total por encima de 50 Gy en combinación con QT consiga mejores resultados. Alternativamente, se evalúan estrategias como omitir la resección quirúrgica en los pacientes con respuesta patológica completa o explorar nuevas combinaciones de fármacos.

1.2.2.3.5. ORGANOS A RIESGO. LIMITACIÓN DE DOSIS

Los órganos a riesgo en irradiación pélvica son fundamentalmente, el intestino delgado y la vejiga, pero se recomienda estimar las tolerancias de las cabezas femorales, los genitales, la piel y la médula ósea de los huesos pélvicos. Si la cirugía planificada contempla conservar el esfínter, es necesario minimizar y registrar la distribución de dosis en el aparato esfinteriano.

El esfínter y la parte superficial perineal de la fosa isquiorrectal es un elemento de riesgo tanto para efectos agudos, como crónicos. La afectación de la función anorrectal potencia el síndrome post-resección anterior y causa importante compromiso en la calidad de vida, al igual que muestra el retraso en la cicatrización y es motivo de intensas reacciones agudas en la piel perineal.

Los efectos secundarios en el intestino delgado son directamente proporcionales al volumen irradiado. Es una estructura que con frecuencia limita la dosis. Se ha identificado una relación directa entre el volumen de intestino delgado irradiado y el grado de toxicidad. Su contorno es difícil y laborioso, y existe variabilidad en los criterios y en el modo de su delimitación. Este proceso requiere la ingesta de 300 cc de contraste baritado diluido previo a la adquisición de imágenes de la planificación. Es recomendable limitar su delimitación a 3 cm cefálico al PTV. Por lo tanto, y dado que el órgano no suele contornearse en su totalidad, la dosis recibida se debe expresar sobre volumen, no sobre el porcentaje de un órgano.

Baglan y colaboradores²⁴⁶ identificaron un volumen umbral para cada rango de dosis recibidas en el intestino delgado, por debajo de las cuales, la probabilidad de toxicidad grado 3 es nula, y que si se superan, presentaban toxicidad G3 en el 50-60% de sus pacientes. Se aprecia un claro punto de inflexión al nivel de dosis de 15 Gy. Con el objetivo de evitar toxicidad aguda G3, se recomienda que sea el $V15 \leq 150$ cc o el $V40 \leq 125$ cc Robertson²⁴⁷ encontró el punto de inflexión en $V15 \leq 120$ cc; la toxicidad G3 aumentaba de un 9% a un 38%.

1.2.2.4. CRITERIOS PARA LA OPTIMIZACIÓN DOSIMÉTRICA: RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT)

Las innovaciones tecnológicas han permitido el empleo de tratamientos altamente adaptados al volumen blanco, permitiendo así que los OAR reciban menos irradiación. Un estudio randomizado que compara RT convencional versus conformada, muestra una reducción del volumen de tejido normal no afectado por tumor o en riesgo irradiado en el conformado (689 cc vs 792 cc)²⁴⁸. Myerson y colaboradores²⁴⁹ emplearon radioterapia adaptada para la administración de la sobreimpresión en torno a 4,5-9 Gy concurrentemente con la irradiación pélvica (45 Gy en 25 fracciones). Los histogramas dosis-volumen mostraron la correlación entre la toxicidad grado 3-4 y el volumen de intestino irradiado. Concluyen que se debe evitar que el intestino reciba más de 40 Gy a 1.290 cc.

Guerrero-Urbano y colaboradores²⁵⁰, llevaron a cabo una comparación dosimétrica entre la radioterapia tridimensional conformada (3D-CRT) vs planificación inversa con IMRT. Se observó una reducción de un 6% en el volumen de intestino que recibía una dosis de 45 Gy. Al igual que, Duthoy y colaboradores²⁵¹, encontraron una reducción significativa en la dosis de intestino delgado (17 vs 12,4 Gy).

El empleo de IMRT optimiza la distribución dosimétrica y permite la reducción de los órganos en riesgo manteniendo la cobertura adecuada del volumen blanco²⁵².

1.2.2.5. QUIMIOTERAPIA Y ANTICUERPOS MONOCLONALES

Diversos estudios randomizados han evaluado la efectividad de la adición de quimioterapia a la radioterapia tanto pre como postoperatoriamente^{227, 253}. Los beneficios potenciales de la quimioterapia son: la sensibilización-sinergismo con la radioterapia, y el control de la enfermedad sistémica (erradicación de micrometástasis).

La quimioterapia y radioterapia están influenciadas por los estados biológicos de las células tumorales. Los citostáticos actúan en el núcleo celular durante el proceso de síntesis y replicación del ADN. Algunos son dependientes del ciclo, pero la mayoría son específicos de la fase. Suelen actuar sobre la llamada “fracción de crecimiento” del tumor. Ésta la constituye la proporción de células tumorales en crecimiento, ya que las células en reposo (G0) son insensibles a su acción terapéutica. Los tumores con elevada fracción de crecimiento, es decir de rápido crecimiento, son más sensibles a la quimioterapia. La fracción proliferativa marca el tipo de crecimiento tumoral y el efecto de la quimioterapia.

Los agentes quimioterápicos se clasifican, según su dependencia del ciclo celular, y se subdividen en grupos de acción biológica: agentes alquilantes, cisplatino y análogos, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa, agentes antimicrotúbulos y miscelánea. Se comentan selectivamente los que son activos en el cáncer colorrectal.

1.2.2.5.1. ANTIMETABOLITOS

Constituyen un grupo numeroso de citostáticos. El 5FU (fluorouracilo) desarrolla su acción mediante la incorporación de un uracilo en lugar de un hidrógeno en la posición 5 de un átomo de flúor. Esto produce una afinidad para TS (timidilato sintetasa) mayor que el metabolito normal, lo que provoca la inhibición de la TS y como consecuencia la muerte celular. También puede ejercer su actividad citotóxica uniéndose al ADN y ARN o alternando su función, aunque este mecanismo es de menor relevancia.

Gerard y colaboradores²²⁷ aleatorizaron los pacientes para recibir RT exclusiva versus QT (5FU)-RT preoperatoriamente, sin observar diferencias en supervivencia global ni preservación del esfínter, aunque los pacientes con tratamiento combinado presentaban mayor proporción de respuestas completas patológicas (11,4% vs 3,6%; $p < 0,05$), mayor toxicidad grado 3-4 (14,6% vs 2,7%;

$p < 0,05$) y menor recurrencia local (8,1% vs 16,5%; $p < 0,05$). Estas observaciones han sido confirmadas por una revisión sistemática que incluye cuatro estudios randomizados²⁵³.

Los resultados preliminares de un estudio fase III, demuestran que la adicción de 5FU/LV incrementa el efecto tumoricida de la radioterapia cuando se administran conjuntamente²⁵⁴. Se observó una reducción significativa del tamaño tumoral, en el estadio patológico (ypTN), así como una invasión linfática, vascular y perineal aplicando el tratamiento combinado en comparación con el uso de RT o cirugía sin quimioterapia²⁵⁴. Resultados más maduros evolutivamente de este estudio, que incluye 4 grupos terapéuticos (RT preoperatoria; QT-RT preoperatoria; RT preoperatoria + QT postoperatoria; QT-RT preoperatoria + QT postoperatoria), no muestran diferencias significativas en supervivencia global cuando se añade quimioterapia basada en 5FU ya sea pre o postoperatoriamente²²⁶. Aunque se aprecia una recurrencia local significativamente mayor en el grupo que recibe RT preoperatoria exclusiva, el añadir adyuvancia sistémica tras QT-RT concomitante no afecta significativamente a la recidiva local. El análisis exploratorio del subgrupo de pacientes que se sometieron a resección tumoral completa sin evidencia de enfermedad previa, o durante la cirugía (ypT0-2), identifica un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad y global con la aplicación conjunta de QT adyuvante²⁵⁵. Estos datos indican, que los pacientes probablemente más beneficiados por la adyuvancia son los que se han infraestadificado tras la neoadyuvancia.

Con respecto al esquema de quimioterapia administrado junto con la radioterapia, el estudio del Intergrup 0114²⁵⁶ observa que la administración adyuvante de 5FU en bolo intravenoso directo, no es inferior a 5FU/LV. Tras un seguimiento de 4 años, ni el control local ni la supervivencia difieren. La equivalencia entre la administración en bolus y la infusión de 5FU fue ratificada en un fase III, en la que no se observaron diferencias con respecto a la supervivencia global y libre de enfermedad, aunque sí se observó una mayor toxicidad hematológica en el grupo del bolus de 5FU²⁵⁷.

Por otra parte, resultados iniciales del NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) comunican que la administración postoperatoria de 5FU en infusión durante la irradiación se asocia a una supervivencia global más prolongada comparada con su administración en bolus²⁵⁸.

La Capecitabina es una fluoropirimidina oral, prodroga, que se absorbe intacta a través de la pared intestinal y se convierte en 5FU en tres reacciones secuenciales enzimáticas, con el último paso catalizado por la timidina fosforilasa. Teóricamente, este proceso imita la administración intravenosa de la infusión continua (ICVI) 5FU sin el inconveniente de la administración intravenosa. Además, se asocia con unos índices terapéuticos mayores que ICVI debido a sus elevados niveles de timidina fosforilasa dentro de muchos tipos de células cancerosas²⁵⁹. Estudios clínicos en cáncer de colon que comparan

Capecitabina con combinación de bolus de 5FU y leucovorin (LV) han demostrado eficacia equivalente y reducción de toxicidad en tratamientos metastásicos y adyuvantes^{260, 261}. La radiación sobrerregula la expresión en xeno-injertos de la timidina fosforilasa, induciendo un efecto sinérgico con Capecitabina concomitante²⁶².

La incorporación de la Capecitabina al tratamiento neoadyuvante en cáncer rectal localmente avanzado es un campo activo de investigación. Múltiples estudios fase II han descrito tasas de pCR en torno al 7-31%, generalmente con niveles aceptables de toxicidad^{263, 264, 265, 266}. En un análisis emparejado se comparaba 89 pacientes no metastásicos de cáncer rectal tratados con Capecitabina vs 89 con controles históricos tratados con ICVI 5FU²⁶⁷, el porcentaje de control local, a distancia y supervivencia global a 3 años era equivalente, así como las tasas de infraestadificación y pCR (21% vs 12%; $p = 0,19$). El síndrome de mano-pie era más común en el grupo de capecitabina, así como de mucositis en el de infusión de 5FU. La toxicidad grado III-IV fue del 6% en ambos grupos²⁶⁷. A pesar del corto periodo de seguimiento del uso de capecitabina, los autores concluyen que la Capecitabina es una alternativa aceptable a la ICVI 5FU en combinación con radioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer rectal no metastásicos²⁶⁷.

Estudios recientes han mostrado la equivalencia de la Capecitabina con 5FU en el tratamiento neoadyuvante^{268, 269}. El estudio randomizado de la NSABP R-04²⁶⁸ compara la infusión preoperatoria de 5FU versus capecitabina, ambas con o sin Oxaliplatino en 1.608 pacientes estadio II/III de cáncer rectal. No se han apreciado diferencias en la respuesta patológica completa, preservación del esfínter e infraestadificación tumoral entre ambas opciones terapéuticas pero sí un incremento de la toxicidad si se añade Oxaliplatino. Datos similares se obtuvieron en un estudio randomizado fase III, en el que 401 pacientes con estadio II/III recibieron Capecitabina o 5FU tanto pre o postoperatoriamente, en el que la Capecitabina no era inferior considerando la supervivencia global a 5 años (Capecitabina 75,7% vs 5FU 66,6%; $p = 0,0004$)²⁶⁹. El estudio concluye que, la Capecitabina demuestra un incremento significativo de la supervivencia sin enfermedad a 3 años (75,2% vs 66,6%; $p = 0,034$). Estos datos orientan a que la Capecitabina es una alternativa aceptable a la infusión de 5FU (nivel de evidencia 2A).

Otras fluoropirimidinas orales, incluyen tegafur-uracilo (UFT) y S1. El primero es una fórmula oral de fluoropirimidinas: combina uracilo y tegafur en una proporción fija 4:1. Se administra como fármaco proactivo y tras su paso por el hígado, se metaboliza a 5FU, presentando unos niveles plasmáticos máximos después de unas tres horas de administración y una biodisponibilidad del 100%. El Uracilo inhibe competitivamente la dihidropirimidina deshidrogenasa, que es la responsable principal del catabolismo de 5FU. Estudios farmacocinéticos han demostrado que UFT administrada oralmente alcanza concentraciones similares a 5FU administrado en infusión continua²⁷⁰.

Calvo y colaboradores²⁷¹, publicaron una serie institucional, en la que se comparaba un esquema de quimioirradiación preoperatoria basado en 5FU ICVI con otro basado en Tegafur (Utefos®) a dosis altas (1.200 mg/día) todos los días (incluyendo los fines de semana). El índice de downstaging T fue del 46% en el grupo de 5FU y del 53% en el de Tegafur, mientras que la tasa de pCR fue del 2,3% vs 6,9%, respectivamente. En una reciente actualización, se ha comunicado un índice global de downstaging T del 68%, con un 8% de respuestas patológicas completas (ypT0) y un 47% de residuo tumoral microscópico (ypTmic)²⁷².

Otros autores han corroborado su experiencia con datos prometedores, con inducción de pCR en torno al 9-32%^{273, 274, 275}. Estos estudios sugieren que ICVI 5FU será sustituido por fluoropirimidinas orales en la práctica clínica en el tratamiento preoperatorio del cáncer rectal.

1.2.2.5.2. CISPLATINO Y ANÁLOGOS

Los derivados platinados se originan en el cis-diaminocloroplatino y el cis-diamminotetracloroplatino, que se observó, que eran capaces de detener el crecimiento bacteriano. El cisplatino (CDDP) fue el más eficaz, aunque con importante toxicidad renal, lo que promovió la búsqueda de compuestos menos tóxicos.

El Oxaliplatino constituye la tercera generación de los platinos, que bloquea la replicación y transcripción del ADN mediante la formación de aductos (complejo que se forma cuando un compuesto químico se une a una molécula biológica, como ADN proteico) que se interconectan con la doble hélice de ADN. Se caracteriza por ocasionar toxicidad neurológica: aguda, caracterizada por disestesias que se desencadenan en contacto con el frío y que pueden provocar un espasmo faringolaríngeo; y crónica que aparece al superarse dosis de 780 mg/m², con parestesias en palmas y plantas. En la mayoría de los casos es reversible al suspender el uso del fármaco.

En combinación con 5FU-LV, el Oxaliplatino prolonga significativamente la supervivencia en pacientes metastásicos o estadio III de cáncer de colon^{276, 277}. Ha demostrado propiedades radiosensibilizantes²⁷⁸. Estudios fase II que combinan este agente con esquemas basados en fluoropirimidinas han aportado tasas de pCR entre el 14-30%^{279, 280, 281, 282, 283}.

Ryan²⁸² constató una pCR del 25%, asociada a una toxicidad digestiva G3-4 en un 38% a pesar de haber empleado una dosis de 5FU de 200 mg/m².

En un intento de mejorar los resultados alcanzados en el tratamiento neoadyuvante, ya sea con 5FU o con capecitabina, numerosos estudios randomizados están valorando la aplicación de Oxaliplatino

a los esquemas convencionales. Un análisis previo del estudio STAR-01, muestra un porcentaje superior de toxicidad grado 3-4 en la rama de Oxaliplatino (24% vs 8%; $p < 0,001$). No existen diferencias en respuestas patológicas entre ambas ramas (16% vs 16%)²⁸⁴. Resultados similares se han observado en el estudio ACCORD 12/0405, en el que la capecitabina/RT se compara con CapeOx/RT. Tampoco se aprecian diferencias en cuanto a respuestas completas patológicas (19,2% vs 13,9%; $p = 0,09$) pero sí en toxicidad de grado 3-4 (25% vs 11%; $p < 0,001$)²⁸⁵.

Finalmente, los resultados del NSABP R-04²⁶⁸ indican que la aplicación de Oxaliplatino no mejora los resultados clínicos, en cuanto a respuesta patológica completa, infraestadificación tumoral y preservación de esfínter. En contraposición, se observó un incremento de la toxicidad. Por tanto, la administración de Oxaliplatino en los esquemas concomitantes de neoadyuvancia para enfermedad no metastásica no está recomendado actualmente. No obstante, es interesante resaltar que los pacientes del ACCORD²⁸⁵ tratados con Oxaliplatino mejoran la tasa de enfermedad residual mínima patológica (39,4% vs 28,9%; $p = 0,008$).

1.2.2.5.3. INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA

Las topoisomerasas controlan y modifican los estados topológicos del ADN. Son enzimas que provocan roturas transitorias de ADN mediante la unión de la enzima a las cadenas, y permiten el paso a través de la zona lesionada y posteriormente la formación del enlace para religar la cadena rota con el resultado de eliminar la torsión. Las topoisomerasas de tipo I producen la rotura de una sola cadena, mientras que las de tipo II ocasionan la rotura de ambas cadenas. La inhibición de la topoisomerasa evitará que se vuelvan a unir las cadenas, quedando el ADN fragmentado.

El Irinotecan es un derivado de la campotecina que inhibe la topoisomerasa I. Actúa en fase S y estabiliza el complejo ADN-topoisomerasa, provocando inhibición de la síntesis de ADN. El irinotecán requiere la degradación de su metabolito activo, el SN-38 para ser citotóxico, y es eliminado por la bilis. Se aconseja una reducción de dosis cuando la función hepática está alterada. La vía de desactivación es la misma, por glucuronidación, en la bilis mediante la UGT1A1, lo que hace que cuando esta no funcione, su toxicidad sea muy importante. Los efectos secundarios más importantes de los análogos de la campotecina son la mielotoxicidad y la diarrea. En los esquemas semanales predomina la mielotoxicidad, mientras que en los trisemanales es la diarrea. También puede provocar de forma aguda un síndrome colinérgico que se controla fácilmente con atropina. Producen alopecia, náuseas y vómitos.

Tiene propiedades radiosensibilizantes²⁸⁶. Estudios randomizados han demostrado actividad en cáncer colorrectal metastásico como agente único o combinado con 5FU-LV^{287, 288, 289}.

Numerosos estudios fase I y II han investigado la combinación de irinotecán con fluoropirimidinas, con radioterapia con un porcentaje de pCR entre el 0-38%^{267, 274, 290, 291, 292}. Navarro y colaboradores²⁹² reportan una pCR del 14% con una toxicidad aceptable.

El único estudio randomizado que informa del Irinotecan, es el realizado por el *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG 0012). Se empleó hiperfraccionamiento con 5FU-ICVI versus fraccionamiento estándar con ICVI 5FU-irinotecán²⁴⁵. La pCR fue de 28% en ambos grupos, sugiriendo por tanto no beneficio en la adicción de Irinotecan. La toxicidad grado 3-4 hematológica y no-hematológica fue del 12% y 45% respectivamente. Por tanto, el beneficio de la asociación de irinotecán a fluoropirimidinas permanece incierto.

1.2.2.5.4. TERAPIA DIRIGIDA AL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR/ERBB1) es un miembro de subtipo I de la subfamilia de los receptores tirosin quinasa, el cual también incluye el ERBB2/receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), ERBB y el ERBB4. Estos receptores están compuestos por un dominio de unión al ligando extracelular, una región transmembrana y un dominio intracitoplasmático con actividad tirosinquinasa. El dominio de unión al ligando extracelular lleva un receptor hetero u homodimerizado y un residuo tirosina autofosforilado dentro del dominio citoplasmático. El residuo fosforilado sirve como puerto de anclaje de una variedad de proteínas citoplasmáticas que transmiten señales de crecimiento y supervivencia al núcleo. Las rutas de señal descendente incluyen la *Ras-raf-mitogen activated protein kinase* (MAPK) y el Phosphoinositide 3-kinase (PI3K)-AKT.

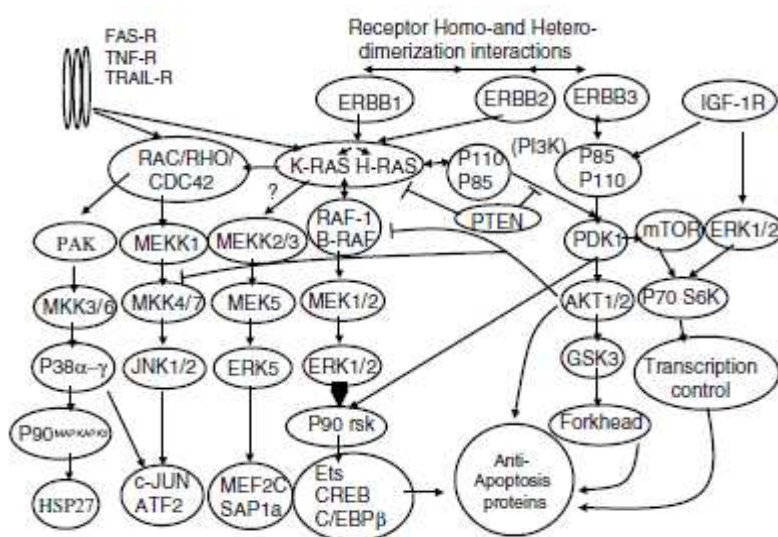


Figura 17: Vías de transducción de señal molecular en mamíferos²⁹³.

El EGFR se expresa entre el 60-80% del cáncer colorrectal relacionándose con una supervivencia adversa²⁹⁴. Modelos preclínicos sugieren que la supresión de la señalización de EGFR impide la proliferación celular in vitro y el crecimiento de xeno-injertos in vivo²⁹⁵.

Dos fármacos han sido desarrollados como diana terapéutica contra EGFR. Cetuximab y Panitumumab son anticuerpos monoclonales que se unen al dominio extracelular de EGFR e inhiben el ligando mediante la activación de una cascada descendente de señalización. Gefitinib y Erlotinib son pequeñas moléculas que inhiben competitivamente el ligando ATP del dominio tirosín quinasa de EGFR, previniendo así la fosforilización.

Los pacientes metastásicos tratados exclusivamente con Cetuximab muestran un incremento en la supervivencia y calidad de vida comparado con el mejor soporte²⁹⁶. Como consecuencia de los datos aportados por este estudio, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó su uso en combinación con irinotecán o en monoterapia en pacientes que expresan EGFR.

Del mismo modo, se aprobó el empleo de Panitumumab en pacientes metastásicos que progresan mientras reciben Oxaliplatino y/o irinotecán²⁹⁷. En contraposición, ni Gefitinib ni Erlotinib han demostrado actividad en monoterapia en pacientes metastásicos²⁹⁸ así como tampoco existen estudios randomizados que combinen estos agentes con esquemas quimioterápicos convencionales.

EGFR es una terapia racional en combinación con radioterapia. Los datos de numerosos modelos experimentales sugieren que la ruta de EGFR promueve resistencia a la radioterapia. La expresión tumoral de EGFR en modelos murinos se correlacionan inversamente con la radiosensibilidad²⁹⁹. La introducción de ADN exógeno al interior de una célula eucariota o transfección de EGFR promueve resistencia de la radioterapia in vitro como consecuencia de la activación de señales de supervivencia a través de akt³⁰⁰. Por otra parte, análisis retrospectivos han demostrado compromiso en la supervivencia libre de enfermedad y bajos porcentajes de pCR en pacientes que expresan EGFR que han sido tratados con radioterapia neoadyuvante^{301, 302}. Teniendo en cuenta todos estos estudios, los datos sugieren que la terapia dirigida contra el EGFR puede incrementar la radiosensibilidad.

Estudios preclínicos con Gefitinib han demostrado un incremento del efecto citotóxico³⁰³. Valentini y colaboradores³⁰⁴ constatan una pCR del 30% en pacientes T3-4 o ganglios positivos tratados con ICVI 5FU y Gefitinib en combinación con la radioterapia pélvica. Sin embargo, el 61% de los pacientes precisaron una reducción de la dosis. Por tanto, se precisan nuevos estudios que establezcan la factibilidad práctica y seguridad de Gefitinib en combinación con quimioradioterapia.

Existen datos de fase I, con Panitumumab, que demuestran la seguridad de su administración en tumores de cabeza y cuello³⁰⁵, sin embargo no se conocen estudios con radioterapia en cáncer rectal.

Por último, Cetuximab ha demostrado, en estudios preclínicos, que sensibiliza las células tumorales en combinación con la radioterapia tanto “in vivo” como “in vitro”³⁰⁶. Un reciente estudio randomizado, en pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado ha mostrado un incremento del control locorregional y supervivencia general en los pacientes tratados con Cetuximab-RT versus la RT exclusiva³⁰⁷. Así, la incorporación de Cetuximab en el esquema neoadyuvante de QT-RT es un esquema de investigación actual.

Se conocen, 6 estudios fase I/II que investigan la combinación de QT-RT y Cetuximab. Uno de los más interesantes es el de Chung y colaboradores³⁰⁸, que describen una pCR del 12%, por lo que concluyen que Cetuximab en combinación con ICVI 5FU y RT pélvica, con posterior cirugía a las 4 semanas es posible con una toxicidad aceptable.

En líneas generales, los estudios con Cetuximab indican que puede ser administrado con seguridad en combinación con QT-RT neoadyuvante en pacientes con carcinoma rectal localmente avanzado. Sorprende que el porcentaje de pCR de estos estudios se sitúa en torno al 8-9%, tal vez porque la terapia anti-EGFR es más efectiva en la inhibición de la repoblación acelerada observada tras altas dosis de radioterapia en tumores de cabeza y cuello³⁰⁹. También induce la inhibición de la ruta mitogénica a través de la señal extracelular mediada por quinasa (ErK), pudiendo mitigar el efecto radiosensibilizador de la fase S, específico de la quimioterapia.

Estudios recientes pretenden identificar biomarcadores predictores de respuesta a Cetuximab. Algunos análisis han demostrado una respuesta a estos anticuerpos entre el 60-70% de los pacientes sin activación de la mutación en el codón 12 de *kras*^{129, 131, 134,136}. La activación de la mutación V600E *b-raf* se encuentra presente en un 10% de los pacientes y parece ser un predictor de ausencia de respuesta a la terapia anti-EGFR¹⁴⁰.

En el estudio italiano, el número de copias de EGFR se correlacionaba significativamente con la regresión tumoral, pero no se observó correlación entre el *kras* nativo (69% pacientes) y la respuesta patológica³¹⁰.

Aunque se observa una tendencia a presentar un mayor grado de regresión tumoral entre los pacientes con *kras* nativo, no es estadísticamente significativo (36,7% *kras* wild vs 11% *kras* mutado; $p = 0,12$). Los datos globales sugieren que la sobreexpresión de la expresión de los ligandos de EGFR se relaciona con la supervivencia libre de enfermedad en pacientes metastásicos tratados con

Cetuximab¹³⁵. Los perfiles genéticos basados en *microarrays* han revelado que la expresión de 16 genes está significativamente alterada por el Cetuximab, incluyendo los genes relacionados con la invasión (SERPINE2, TNS4 y S100A6). Los análisis de matrices muestran una relación entre niveles elevados pretratamiento de proteínas de la matriz extracelular, así como ciertas recurrencias. Se ha especulado con que la alta densidad estromal protege las células tumorales de los efectos citotóxicos de la QT-RT, a pesar de que el Cetuximab induce una infrarregulación de las rutas proinvasivas.

1.2.2.5.5. TERAPIA DIRIGIDA CONTRA EL FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR

La angiogénesis es un proceso esencial para el crecimiento y progresión tumoral, y el factor de crecimiento del endotelio vascular (vascular endothelial growth factor, VEGF) es un regulador esencial. El efecto negativo del bloqueo de VEGF en el crecimiento tumoral ha sido establecido en modelos animales^{311, 312}. Sin embargo, la expresión elevada de VEGF en los tumores se ha asociado con una supervivencia inferior³¹³. Los anticuerpos contra VEGF, Bevacizumab han demostrado una actividad prometedora en estudios randomizados de fase II en cáncer colorrectal metastásico³¹⁴. Estos estudios generaron la aprobación por parte de la FDA su uso como primera línea, en tumores metastásicos combinados con esquemas que contengan fluoropirimidinas^{315, 316}.

Los anticuerpos anti-VEGF incrementan la capacidad de la radioterapia para reducir la densidad vascular tumoral y la presión de fluido intersticial (IFP)³¹⁷. Estos resultados proporcionan soporte a la hipótesis de normalización vascular³¹⁸. Un exceso de los factores pro-angiogénicos induce una vasculatura funcional y estructuralmente anormal que favorece el incremento de IFP y un deterioro de oxígeno y macromoléculas. La “poda” de esta vasculatura anormal, conlleva la reducción transitoria de la IFP por parte de la terapia antiangiogénica y se facilita tanto la penetración del fármaco y la llegada de oxígeno a los tejidos, necesario para una mayor efectividad de la radioterapia.

Willett³¹⁹ reportó una pCR del 16%, con un control local y supervivencia global de un 100% respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad, fue del 75%. Datos similares fueron aportados por Crane³⁰⁹, con una pCR del 32%, y demostró una reducción de la IFP a los 12 días de la administración de Bevacizumab, y una disminución en el flujo de sangre y la superficie permeable cuantificada por estudios dinámicos de TAC. El autor concluye que la administración de Bevacizumab solo o en combinación con QT-RT disminuye la permeabilidad vascular e induce la “poda” vascular. Sin embargo no encontró correlación entre estos parámetros y el grado de regresión tumoral.

1.2.2.5.6. TERAPIA COMBINADA ANTI-EGFR Y ANTI-VEGF

Datos preclínicos sugieren un efecto sinérgico antitumoral si se combinan con el bloqueo de ambas dianas³²⁰. Sin embargo, el resultado negativo de dos, de los tres estudios randomizados llevados a cabo, hace que no se considere una terapia apropiada, a no ser que se realice dentro de un ensayo controlado. A pesar de estas recomendaciones, es prematuro abandonar las investigaciones con terapia combinada.

En resumen, múltiples estudios sugieren que la adicción de nuevos agentes a los esquemas preoperatorios basados en fluoropirimidinas es una estrategia interesante en cáncer colorrectal localmente avanzado, aunque se precisan alcanzar porcentajes más elevados de respuesta patológica así como periodos de seguimiento más prolongado.

Sin embargo, los estudios randomizados más recientes concluyen que la adicción de Oxaliplatino no produce beneficio evolutivo y ocasiona un exceso de toxicidad. No obstante, basándose en los resultados positivos adyuvantes de cáncer de colon, el Oxaliplatino continúa usándose frecuentemente en combinación con 5FU en el postoperatorio, aún cuando, los datos disponibles insisten en ausencia de eficacia en el cáncer rectal.

Del mismo modo, la incorporación de terapias contra EGFR y VEGF en esquemas de QT-RT neoadyuvante no parece aportar incrementos significativos de infraestadificación patológica. Este dato es contradictorio con su eficacia observada en estudios preclínicos. Es emergente la incorporación de una variedad de dianas terapéuticas como los inhibidores de “b-raf”, de la vía MAPK y de PI3K. Su efecto potencial radiosensibilizante y su actividad contra células tumorales serán evaluados en el futuro.

1.2.3. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT)

El patrón anatómico de las recurrencias se categoriza en local o a distancia, diagnosticándose la mayoría de los casos en los primeros 2-3 años tras la cirugía³²¹. Se han observado tasas de recurrencia local de entre el 4% y el 8% tras cirugía con escisión mesorrectal completa aunque en categorías de T y N elevadas este dato es superior³²². Como consecuencia la incidencia y catastrófica evolución de las recurrencias locales, surge la necesidad de buscar técnicas que permitan incrementar la dosis que recibe la región de riesgo de recaída. Como han demostrado numerosos estudios, la probabilidad de mejorar el control local aumenta al elevar la dosis de radiación. Sin embargo, la dosis máxima es limitada por el riesgo de poder lesionar estructuras sanas³²³. La radioterapia intraoperatoria³²⁴ es una técnica que permite la administración de una dosis elevada y única de radiación durante el procedimiento quirúrgico

sobre el lecho post-resección, con una mínima exposición del tejido normal, el cual puede ser desplazado o protegido. Su objetivo es mejorar el control local y disminuir la incidencia de complicaciones en los tejidos sanos circundantes.

Entre las ventajas que ofrece, destacan: la administración de una dosis única de radiación bajo la inspección directa y visual del lecho post-resección; una mayor homogeneidad de la distribución de la dosis; la exclusión de los tejidos sanos adyacentes elimina la demora entre la cirugía y la radioterapia. Además ofrece una alternativa para los pacientes con contraindicación de radioterapia externa. Su efectividad biológica se estima equivalente a 2-3 veces la administrada con radioterapia fraccionada^{325, 326, 327}. El principal inconveniente es el riesgo de efectos adversos tardíos como la fibrosis.



Figura 18: Radioterapia intraoperatoria en tumores pélvicos.

La IORT puede ser administrada con electrones *IOERT* (radioterapia intraoperatoria con electrones) con braquiterapia de alta tasa, *HDR-IORT* o con equipos de alto voltaje (KV). La primera se emplea en lugares accesibles a la colocación del aplicador, precisa menor tiempo de administración, mayor homogeneidad y la profundidad de dosis es mayor que con HDR-IORT.

Los tumores abdomino-pélvicos localmente avanzados, requieren cirugía compleja con un alto porcentaje de afectación de márgenes o alto riesgo de recidiva. La incorporación de la IORT dentro del tratamiento multidisciplinar de neoplasias rectales localmente avanzadas puede promover tanto el control local como la supervivencia^{328, 329}.

La dosis de IOERT se selecciona en función de la enfermedad residual (10-12,5 Gy enfermedad residual microscópica o alto riesgo y 15-20 Gy en enfermedad macroscópica), determinada por la anatomía patológica intraoperatoria. Una revisión sistemática³³⁰, demostró que el estado margen quirúrgico es un factor pronóstico de recaída local. Si se obtienen márgenes negativos (R0), el control local oscila entre el 72%-89% a los 5 años y disminuye a un 58%-68% en caso de presentar restos microscópicos (R1) y entre un 20%-60% si presenta residuos macroscópicos (R2). La supervivencia libre de enfermedad fue de un 66%-69% a los 5 años en el caso R0, y próxima al 40% en el caso R1, e inferior

al 10% en el caso R2. Los autores afirman que su utilización mejora el control local pero sin influir en la supervivencia.

1.2.3.1. IORT EN CÁNCER COLORRECTAL

1.2.3.1.1. TUMORES PRIMARIOS LOCALMENTE AVANZADOS

El abordaje estándar en tumores rectales localmente avanzados es la combinación de quimioradioterapia preoperatoria seguida de una cirugía radical. La cirugía no consigue una esterilización completa (incidencia de recidivas pélvicas en torno al 20%) que implica valorar la aplicación de IORT en tumores localmente avanzados en un intento de minimizar la recurrencia local.

Una revisión del empleo de IORT en tumores localmente avanzados comprueba que los estudios son inhomogéneos (dosis diferentes, QT-RT / RT exclusiva...), de calidad metodológica mejorable y valoran la toxicidad con diferentes escalas. La complejidad de la intervención, su concomitancia con otras intervenciones y diversas limitaciones metodológicas impiden extraer conclusiones firmes sobre la efectividad y seguridad de la IORT. A pesar de las limitaciones, se considera que la utilización de IORT como parte del tratamiento multidisciplinar del cáncer colorrectal parece mejorar el control local, sin observar dicho beneficio en cuanto a supervivencia global. De los resultados de dichos estudios se extrae, que el margen de resección es un factor pronóstico relevante e independiente de control local y supervivencia. Si obtenemos márgenes R0, el control local oscila en torno al 70-90%; éste se reduce un 20% en caso de márgenes R1 y hasta un 50% en el caso R2³³¹.

Calvo³³² analizó el impacto del tratamiento con componente IORT en tumores de recto, localmente avanzados, y resecables en una experiencia institucional. Estableció dos grupos:

- QT (5FU) / RT (45-50,4 Gy) – cirugía ± IORT (10-15 Gy) ± QT adyuvante.
- QT inducción (FOLFOX-4 x2) – QT (Tegafur) / RT (45-50,4 Gy) – cirugía ± IORT (10-15 Gy) ± QT adyuvante.

Observó que había una disminución en la recurrencia local a favor del empleo de IORT (8% vs 14%) siendo ella, estadísticamente significativa en la recurrencia presacra (3% vs 11%). La supervivencia global era similar en ambas modalidades.

En la Clínica Mayo³³³ se analizaron 146 pacientes con tumores colorrectales irresecables (cT4, fijación o invasión a estructuras u órganos no resecables) que recibieron QT-RT preoperatoria y

posterior cirugía y sobreimpresión con IORT. Los márgenes quirúrgicos fueron: 68% R0, 19% R1 y 13% R2 respectivamente. Observó un incremento significativo en supervivencia libre de enfermedad (64% vs 50%) y supervivencia global (72% vs 53%) con respecto a la RTE exclusiva no intensificada.

Los datos mencionados indican que el tratamiento multidisciplinar en tumores localmente avanzados e irresecables, puede conducir a la promoción del control local, la supervivencia libre de enfermedad (43%) y la supervivencia global (52%), con morbilidad peri y postoperatoria aceptable. Estas interpretaciones de resultados han sido recientemente refrendados en una revisión sistemática³²⁹ en el que se observa una mejora en el control local (HR 0,22; IC 0,05-0,86), supervivencia libre de enfermedad (HR 0,51; IC 0,31-0,85) y supervivencia global (HR 0,33; IC 0,2-0,54).

Autor	Tratamiento	Control local (CL) 5 años	Metástasis	Supervivencia global (SG) 5 años
Gunderson ³³⁴ (1997)	45-55 Gy + 5FU + IORT 15 Gy	84%		46%
Nakfoor ³³⁵ (1998)	50,4 Gy + 5FU + IORT (10-20 Gy)	89%		47%
Mannaerts ³³⁶ (2000)	RT (82%) ó QT-RT (15%) + QX + IORT (10-17,5 Gy)	82% 3 años	32% 3 años	72% 3 años SLE: 65% 3 años
Mannaerts ³³⁷ (2001)	50 Gy + 5FU + IORT (10-17,5 Gy)	82% 3 años		72% 3 años
Calvo ³³⁸ (2002)	45-50 Gy + 5FU ó Tegafur + IORT (10-15 Gy)	94% 4 años		65% 4 años
Ratto ³³⁹ (2003)	45-50 Gy + 5FU + IORT (10-15 Gy)	93%		-----
Sadahiro ³⁴⁰ (2004)	RT 20 Gy (91-98) ó QT-RT (91-01; 20 Gy + 5FU/Tegafur) + QX + IORT (15-25 Gy) + QT (52,5%)	98% 6 años	18%	79% SLE: 71%
Krempien ³⁴¹ (2006)	QTRT (36,2%) + QX + IORT (R0: 10 Gy 92%; R1: 12 Gy; R2: 15 Gy) + QT	93%	67%	69% SLE: 66%
Díaz-González ³⁴² (2006)	RT 50,4 Gy + QT (95-98: 5FU 42,6%; 98-01: Tegafur 57,3%) + QX (TME) + IORT (D media 12,5) + QT (57%)	94% 3 años	21% 4 años	65% 4 años SLE: 74% 4 años
Mathis ³³³ (2008)	RT 50,4 Gy (86%) ó QT-RT (90%)-QX + IORT (R0: 7,5-10 Gy; R1: 10-12,5 Gy; R2: 15-20 Gy) + QT (40%)	81% 3,7 años	47% 3,7 años	52% SLE: 43%
Kusters ³⁴³ (2009)	RT 45-50,4 Gy (30%) ó QT-RT (70%)-QX + IORT (10-17,5 Gy) + QT (13%)	88,3% R0: 92% R1/2: 63%	35,1% R0:30,4% R1/2:65,3%	66,7% R0: 73% R1/2: 30,9%

Tabla 11: Estudios más representativos en cáncer de recto localmente avanzado primario con IORT. QX: cirugía.
SLE = Supervivencia Libre de enfermedad.

1.2.3.1.2. RECURRENCIAS

La topografía de las recidivas locales tras cirugía radical en el cáncer de recto, muestra la siguiente distribución: 67% presacras, 18% peri-anastomóticas, 13% perineales, 2% en próstata-vejiga, y 0,5% en la pared posterior de la vagina³⁴⁴.

En los tumores irresecables, los pacientes tienden a recibir tratamiento preoperatorio, y debido a la heterogeneidad clínica y biológica los resultados están enmascarados. Los márgenes quirúrgicos negativos (R0) parecen ser un factor de pronóstico favorable como demuestra el estudio de Lindel y colaboradores³⁴⁵ en el que el control local y la supervivencia son mayores en R0 (56% y 40%) que en los márgenes positivos (13% y 12%). Datos similares han sido reportados por otros estudios³⁴⁶; en el que además se incluyen como factores pronósticos independientes de recaída local la no administración de RTE (HR 0,37; IC 0,16-0,86), la fragmentación del espécimen quirúrgico (HR 2,59; IC 1,1-6,61), y la ausencia de infiltración ganglionar (HR 0,08; IC 0,01-0,61).

Autor	Nº	RTE (Gy)	IORT (Gy)	SG 5 Años	CL
Suzuki ³⁴⁷ (1995)	106	50,4	15-20	43% (3 años)	40% (3 años)
Valentini ³⁴⁸ (1999)	47	23-45 + 5FU	10-15	41%	79%
Alektiar ³⁴⁹ (2000)	74	±45 + 5FU	10-18 (HDR)	23%	43%
Haddock ³⁵⁰ (2001)	175	23-45 + 5FU	15-20 (42 pac)	33%	60%
Lindel ³⁴⁵ (2001)	41	50 + 5FU	10-20	40%	47%
Mannaerts ³³⁷ (2001)	33	23-45	10-17,5	43% (3 años)	73% (3 años)
Clínica Mayo ³⁵¹ (2011)	607	45.5 (media) + 5FU	7,5-30	30%	62%
Calvo ³⁴⁶ (2013)	60	30,6-50,4 + 5FU	10-15	27%	44%

Tabla 12: IORT ± RTE en Cáncer rectal recurrente.

SG = Supervivencia Global.

CL = Control Local.

1.2.3.1.3. COMPLICACIONES Y SECUELAS

La toxicidad de la IORT se relaciona con la dosis administrada, el volumen-anatómico y el tipo de tejido en riesgo en el volumen blanco. En general, la mayoría de las complicaciones que se desarrollan son tardías y poseen un perfil único, por las particularidades radiobiológicas de la administración de una fracción única con altas dosis³⁵². Los efectos tardíos se observan generalmente en tejidos de “respuesta lenta” o no proliferativos tales como el endotelio vascular, microtúbulos renales, células oligodendrogliales, etc. El mecanismo subyacente en el desarrollo de complicaciones tardías es el desarrollo de fibrosis, responsable de las manifestaciones clínicas^{353, 354, 355, 356, 357}.

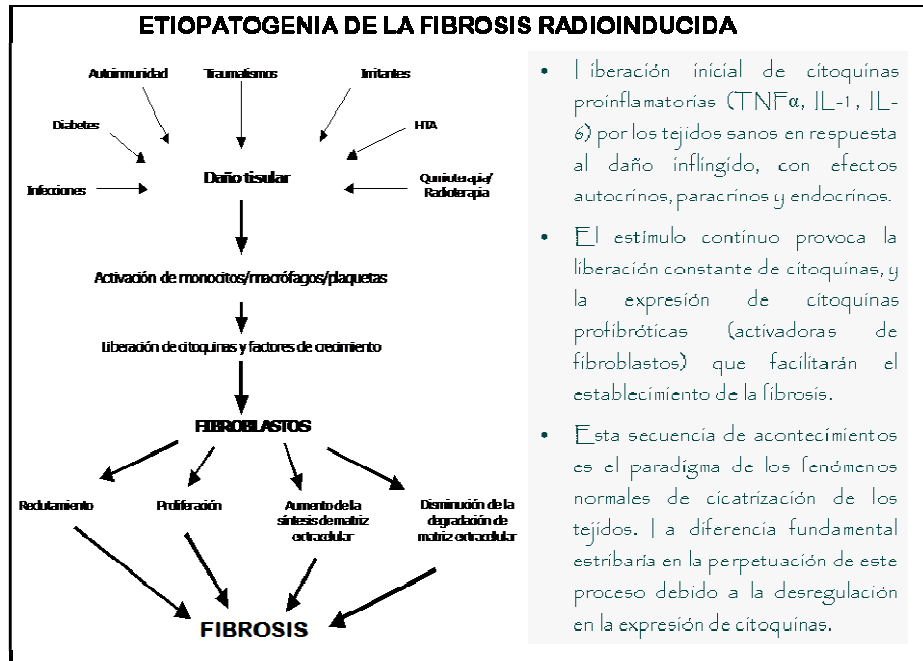


Figura 19: Etiopatogenia de la fibrosis radioinducida.

Los efectos citados, son difíciles de valorar, por la incertidumbre multifactorial asociada a las modalidades terapéuticas involucradas en el tratamiento multimodal. Las dosis de IORT máximas recomendables se basan en los ensayos realizados sobre modelos caninos, que se exponen a continuación:

Tejido	Dosis umbral máxima tolerable (Gy)	Efecto
Aorta, vena cava	50	Fibrosis, estenosis
Uréter	20	Fibrosis, estenosis
Vía biliar	< 20	Fibrosis, estenosis
Riñón	< 20	Atrofia, fibrosis
Intestino delgado	20	Ulceración, fibrosis, estenosis
Colon	15	Ulceración, fibrosis, estenosis
Nervio periférico	15	Neuropatía sensitivo-motora
Vejiga (trígono)	25	Estenosis unión uretero-vesical
Anastomosis vascular	20	Fibrosis, estenosis
Anastomosis biliar	< 20	Dehiscencia sutura
Anastomosis intestinal	45	Fístula, fibrosis, estenosis
Anastomosis aórtica	45	Fístula

Tabla 13: Dosis de tolerancia de tejidos sanos^{358, 359}.

En general, es un procedimiento con baja morbilidad clínicamente relevante. Es de vital importancia evitar la irradiación directa de las anastomosis quirúrgicas, tanto entre órganos como en estructuras vasculares para minimizar la incidencia de dehiscencia. Finalmente, la tasa de mortalidad directamente atribuible es difícil de establecer, aunque la ausencia de datos indicativos de alto riesgo de mortalidad como evento hace suponer que es baja, probablemente relacionable al riesgo quirúrgico.

De manera global la incidencia de complicaciones agudas fue del 30-40% siendo mayoritariamente grado II^{333, 341, 360}. Las más frecuentes fueron la infección del absceso quirúrgico que osciló entre el 3%³⁴⁰ y 29%³³⁶, los gastrointestinales y dermatológicos que superaron de forma global el 20%. La presencia de síntomas gastrointestinales generales como: náuseas, diarreas y vómitos no superaron el 5%^{333, 360}. El estudio de Díaz-González³⁴² fue el que mayor porcentaje de complicaciones gastrointestinales presentó, en torno al 20%; aunque debe interpretarse con cautela dado que los resultados se analizaron de manera global y se empleó una escala de valoración exhaustiva.

Otros efectos como obstrucciones intestinales, fístulas, dehiscencias y lesiones ureterales se registraron de manera aguda en un 3% aproximadamente^{340, 341, 360}. En este último caso, las lesiones uretrales dependen tanto de la longitud irradiada como de la manipulación/disección durante el procedimiento quirúrgico³⁶¹. Miller³⁶² observó una relación dosis-dependiente entre dosis superiores e incidencia de obstrucciones ureterales, en la que, dosis superiores a 20 Gy duplicaban la incidencia de obstrucciones severas comparadas con dosis $\leq 12,5$ Gy. Además, se objetivó una correlación inversa entre la dosis y el tiempo de aparición (5 años empleando dosis $\leq 12,5$ Gy vs 1,5 años con dosis > 20 Gy).

Los expertos europeos consideran que la influencia de la radioterapia sobre la función urinaria es menor que la que acontece durante la manipulación de los nervios autónomos pélvicos en el procedimiento quirúrgico³⁶³.

Las complicaciones tardías más relevantes han sido la neuropatía periférica, las obstrucciones ureterales o intestinales, no superando el 10%, así como el desarrollo de infecciones en el absceso quirúrgico o disfunción vesical^{336, 340, 341}.

El absceso pélvico, úlceras, hemorragias, proctitis, trombosis de miembros inferiores no superó el 5%. El único estudio que valoró la función anorrectal entre cirugía-IORT vs cirugía exclusiva no observó diferencias notables en cuanto a las complicaciones tardías, sin embargo sí se objetivaron diferencias importantes al emplear dosis escaladas integrando RTE-IORT³⁶⁴.

En cuanto a la IORT para las recurrencias rectales, las complicaciones agudas más habituales fueron la retención urinaria, la infección quirúrgica y el absceso entre un 10-20%, con una mortalidad en torno al 5% en el primer mes. Se han descrito casos de sepsis y oclusión intestinal, aunque en menor medida (4%). La complicación más frecuente, a largo plazo fue la neuropatía, próxima al 20% seguida por la estenosis ureteral entre un 4-5%. Este incremento, con respecto a tumores primarios, puede deberse a que los pacientes se someten a varios procedimientos quirúrgicos, su carácter de cirugía no reglada y extendida, incrementándose, por tanto, la posibilidad de lesionar los nervios periféricos.

En términos generales, la **neurotoxicidad**, es la toxicidad limitadora más importante, además de incapacitante derivada de la radioterapia intraoperatoria. Su incidencia oscila entre el 2-3% tras cirugía y radioterapia externa, alcanzando un porcentaje entre el 12-23% cuando además se asocia con IORT^{365, 366, 367}.

Mendes y colaboradores³⁶⁸ describieron las fases que acontecían en el desarrollo de neuropatías periféricas tras IORT. La primera fase, es observable a los pocos días e incluye cambios en la electrofisiología y la histoquímica, mientras que la segunda, más tardía, acontece con el desarrollo de fibrosis del tejido que rodea al nervio.

La escala de toxicidad, más adecuada para valorar la severidad de la neurotoxicidad, es la de CTCAE 4,0, aunque algunos autores proponen otras escalas³⁶⁹.

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Déficit sensoriales leves, sin dolor	Déficit sensorial moderado, dolor tolerable, debilidad leve	Parestesias permanentes con parálisis motora incompleta, precisa de fármacos analgésicos para el dolor	Parálisis motora completa, atrofia muscular, dolor insoportable

Tabla 14: Escala de neurotoxicidad.

La prevención de la neuropatía radioinducida es un objetivo difícil debido a que no son estructuras desplazables en el acto quirúrgico, y hay que balancear la probabilidad de desarrollo de complicaciones frente al riesgo de recidiva/progresión. Su tratamiento variará en función de la gravedad, requiriendo tratamiento analgésico y/o anestésico en Grado 1-2 y en los casos más severos, en ocasiones, habrá que recurrir a maniobras quirúrgicas.

En cuanto al desarrollo de segundas neoplasias, no existe información clínica en humanos que demuestren un mayor desarrollo de segundos tumores en pacientes tras el empleo de IORT³⁷⁰. Sin embargo, en animales de experimentación se reportó algún caso de segundas neoplasias dentro del campo de tratamiento, generalmente sarcomas indiferenciados^{371, 372}.

1.2.3.1.4. PRE-PLANIFICACIÓN - SIMULACIÓN VIRTUAL

La planificación para iniciar el tratamiento con radioterapia externa es un estándar en la práctica clínica, pero en el caso de la radioterapia intraoperatoria, no se ha dispuesto de un sistema de pre-planificación, debido a que es un procedimiento integrado en el acto quirúrgico y existe una carencia similar en la práctica de la cirugía oncológica.

Los nuevos avances tecnológicos, han desarrollando una herramienta de simulación virtual, denominada *Radiance* mediante la colaboración académica entre el Hospital General Universitario

Gregorio Marañón, el Hospital Provincial de Castellón y la empresa GMV. Permite crear diferentes aproximaciones del procedimiento radioquirúrgico que pueden ser consensuadas por el equipo multidisciplinar, seleccionando la opción que mejor cobertura nos ofrezca minimizando la dosis de los órganos próximos.

Permite diversas fases operativas dentro de la pre-planificación. La primera de ellas es la segmentación del área a riesgo y de los órganos a riesgo. A continuación se simula la resección quirúrgica y se decide el posicionamiento del aplicador atendiendo a la localización tumoral. Finalmente se seleccionan los parámetros del procedimiento de IORT: diámetro del aplicador, ángulo y energía atendiendo al histograma dosis-volumen (DHV) óptimo³⁷³.

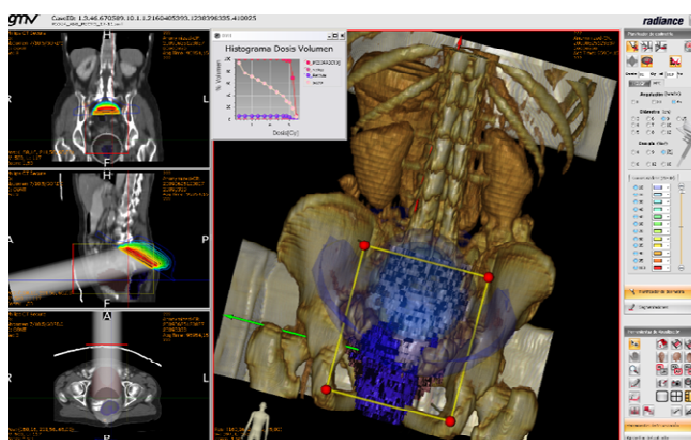


Figura 20: Planificación virtual con Radiance de un tumor rectal localmente avanzado.

La exhaustividad en la planificación admite la re-planificación durante el mismo procedimiento (“intra-planificación”) por si se ha producido algún cambio en la estrategia quirúrgica importante. La planificación posterior permite verificar el proceso realizado (“post-planificación”)³⁷⁴.

Para verificar en tiempo real todos estos datos, se han incorporado sistemas de dosimetría “in vivo”, que evalúan la precisión o exactitud del procedimiento. En estos momentos, en el Hospital Provincial de Castellón se trabaja con dos sistemas: las películas radiocrómicas (modelo MD 55) y los micro-MOSFETs. Éstos últimos permiten obtener una lectura real de la dosis absorbida y corroborar que no difiere de la prescrita, en contraposición, las películas tienen una lectura diferida³⁷⁵.

1.2.4. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

La quimioterapia adyuvante se recomienda en los pacientes con estadio II/III tras neoadyuvancia sin tener en cuenta los resultados anatomopatológicos, aunque este criterio se está evaluando en estudios prospectivos³⁷⁶. La adicción de quimioterapia adyuvante basada en 5FU tras QT-RT

preoperatoria no proporciona beneficio en el porcentaje de recurrencia local en el estudio EORTC 22921 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*). No obstante, este estudio no muestra beneficio en supervivencia libre de enfermedad (HR 0,87; 95% IC 0,72-1,04; $p = 0,13$) en aquellos que reciben la adyuvancia²⁵⁴. En el contexto del análisis europeo “pooled” de tratamiento multimodal con IORT, consideran la quimioterapia adyuvante un factor pronóstico independiente de control local, mostrando una reducción significativa en torno al 6,5% de recurrencia local³⁷⁷.

La mayor parte de soporte del empleo de FOLFOX o Capecitabina en adyuvancia en cáncer rectal es una extrapolación de los datos de cáncer colónico^{260, 276}. El estudio fase III de la ECOG E3201 fue diseñado para investigar el efecto de la adicción de Oxaliplatino (FOLFOX) o Irinotecan (FOLFIRI) a 5FU/LV adyuvante. Este fue remplazado por un estudio alternativo con Bevacizumab, los resultados preliminares mostraron que la adyuvancia con FOLFOX se podía emplear de modo seguro. No obstante, la duración óptima del tratamiento con FOLFOX en adyuvancia permanece siendo una incógnita^{378, 379}. En el estudio MOSAIC, los pacientes con estadio II/III eran tratados 6 meses con FOLFOX en adyuvancia³⁸⁰. El empleo de curso corto (4 meses) está justificado cuando se administró QT-RT preoperatoria. El NSABP-07 muestra beneficios similares en supervivencia libre de enfermedad a los alcanzados en MOSAIC con el régimen FLOX (5FU bolus/LV + Oxaliplatino)³⁸¹.

Una revisión sistemática, que valora el tiempo apropiado tras la cirugía para la adyuvancia³⁸², muestra que cada retraso de 4 semanas genera un descenso del 14% de supervivencia global, afirmando que el tratamiento adyuvante debe administrarse tan pronto como medicamento sea posible. Estos datos son consistentes con otros previamente comunicados³⁸³.

1.3. VALORACIÓN DE RESPUESTA PATOLÓGICA

Aproximadamente el 40-60% de los pacientes con cáncer rectal localmente avanzado (LARC) tratados preoperatoriamente presentan algún nivel de infraestadificación. La capacidad de alcanzar una infraestadificación patológica completa, se relaciona con un incremento de la supervivencia, un descenso de la recurrencia local y una mayor conservación del esfínter^{107, 384, 385, 386}.

Sin embargo, en la actualidad, no existe un método predictivo efectivo que indique los pacientes que responderán a tratamiento. La identificación de los pacientes que responden favorablemente tiene gran importancia clínica, porque se podría disminuir la toxicidad derivada del tratamiento a aquellos pacientes que en una primera instancia no se beneficiarían de la neoadyuvancia y sí de la actuación quirúrgica. Así, la capacidad de predecir la respuesta y evolución a los tratamientos es una contribución relevante para el proceder clínico. Los factores pronósticos postquirúrgicos son ampliamente reconocidos^{387, 388, 389} pero la respuesta a QT-RT no puede ser clínicamente anticipada. La identificación de marcadores de resistencia debe ofrecer valor en este sentido.

El grado de respuesta a la neoadyuvancia tiene variabilidad analítica en los estudios publicados^{390, 391, 392}. Las diferencias observadas pueden ser explicadas bien por la diversidad de protocolos empleados, bien por las diferentes dosis de radiación, los esquemas de quimioterapia, o por el efecto de intervalo quirúrgico. Éste último parámetro, parece tener un impacto importante en el grado de regresión³⁹³.

Sólo entre un 15-20% de los pacientes alcanzan respuesta patológica completa^{394, 395, 396}, asociado a un riesgo de recurrencia de sólo un 1,2%³⁹⁷. Un grupo significativo, no obstante, experimentará una respuesta intermedia con variación en la infiltración tumoral residual o grado de regresión celular.

Los datos comunicados sugieren, que la respuesta completa (pCR) se asocia al incremento del control local y de supervivencia. Esta evolución confirma una correlación entre los porcentajes de pCR y los criterios de valoración que incluyen supervivencia libre de metástasis (SLM), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG)^{107, 398, 399, 400, 401}.

En el estudio de Park⁴⁰², se observaron diferencias significativas en cuanto a parámetros de supervivencia en el grupo de pacientes con respuesta completa (ypTON0) vs intermedia (ypT1-2N0) o pobre (ypT3-4 o N+). La respuesta tumoral (completa vs intermedia vs pobre) se asociaba

significativamente con supervivencia libre de recaída a 5 años (90,5% vs 78,7% vs 58,5%; $p < 0,001$), tasa metástasis a distancia (7% vs 10,1% vs 26,5%; $p < 0,001$) y recaída local (0% vs 1,4% vs 4,4%; $p = 0,002$).

En la actualidad, el estadio patológico TNM (tumor, ganglios, metástasis), y el estado del margen de resección circunferencial son los factores pronósticos más importantes, pero los cambios histopatológicos producidos como resultado del tratamiento preoperatorio deben ser tenidos en cuenta, por lo que han adquirido una importancia creciente.

Existen sistemas que cuantifican la respuesta al tratamiento preoperatorio mediante el grado de regresión tumoral (TRG). Fue descrito por primera vez por Dworak⁴⁰³. El valor de TRG es un factor pronóstico independiente de supervivencia libre de enfermedad, que ha sido confirmado en numerosos estudios^{107, 404, 405, 406}.

La escala de re-clasificación TRG propuesta por Rödel fue determinante, introduciendo el análisis de la proporción entre el tumor viable y la fibrosis, que va desde TRG 4 cuando no hay células viables tumorales, hasta TRG 0, cuando no existe fibrosis. TRG 3 se define como regresión > 50% con áreas de fibrosis que superan la masa tumoral, TRG 2 es cuando hay una regresión < 50% y TRG 1 se define básicamente como masa tumoral morfológicamente inalterada¹⁰⁷.

TRG 0	Ausencia de respuesta
TRG 1	Tejido tumoral dominante y escasos signos de fibrosis < 25%
TRG 2	Fibrosis dominante (25-50%) y pequeños grupos celulares tumorales
TRG 3	Escasas células tumorales en tejido fibrótico (> 50%) ± sustancia mucóide
TRG 4	No existen células tumorales, sólo tejido fibrótico (pT0)

Tabla 15: Clasificación de respuesta patológica tumoral¹⁰⁷.

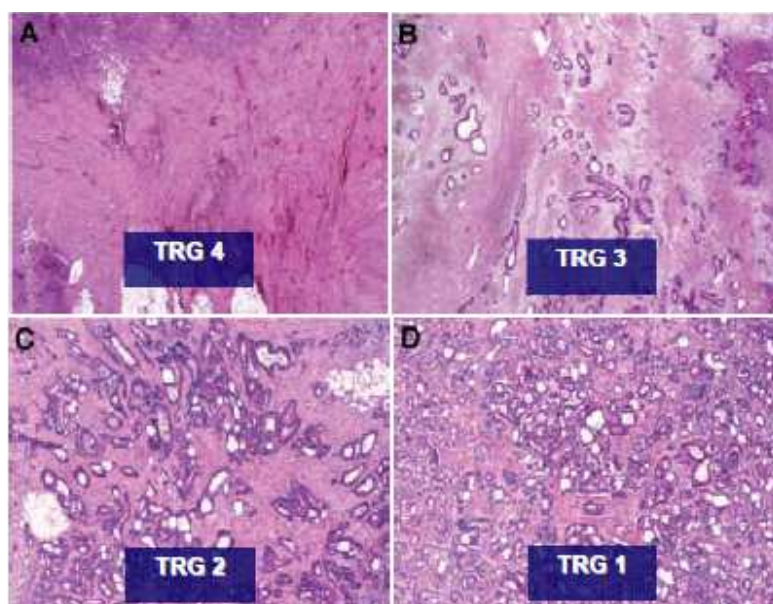


Figura 21: Clasificación patológica de respuesta tumoral según el grado de regresión (TRG)¹⁰⁷.

La estrategia de agrupar las categorías TRG 2-3 grados intermedios permite añadir valor al análisis, porque, de manera aislada, no se relacionan con el pronóstico, probablemente porque la diferencia entre ambos es semicuantitativa, lo que añade cierta subjetividad por parte del patólogo evaluador. De hecho, otros sistemas de gradación han sido propuestos para intentar categorizar mejor la regresión tumoral, donde se unifican las respuestas intermedias^{407, 408, 409}.

La supervivencia libre de enfermedad (SLE), a 5 años, en el grupo TRG 4 fue de un 86%, comparado con un 75% en TRG 2-3, y un 63% en TRG 0-1 ($p = 0,006$). La supervivencia libre de metástasis (SLM), a 5 años, fue de 86%, 75% y 66% respectivamente ($p = 0,009$). Es interesante observar que, aunque la infraestadificación patológica se asocia con un incremento en el control local así como SLE y SLM, no se observa correlación entre pCR y recurrencia pélvica ($p = 0,33$). Los datos sugieren que la pCR es un marcador útil en la erradicación de micrometástasis sistémicas¹⁰⁷.

Sin embargo, los datos de estudios randomizados que comparan tratamiento neoadyuvante con “esquema corto o hipofraccionado” (5x5 Gy), no muestran diferencias en SLE ni OS a 4 años, a pesar de alcanzar porcentajes elevados de pCR (16,1% vs 0,7%)¹⁹⁵. Así, el valor de pCR como indicador de resultados a largo plazo es controvertido.

Otro sistema de gradación de regresión fue el establecido por Mandard⁴¹⁰, que los estratificaba en cinco grupos: TRG 1 (regresión completa) se define como ausencia de tumor residual y fibrosis extensa, TRG 2 se caracteriza por la presencia de células tumorales residuales dispersas por las zonas fibroticas, TRG 3 muestra un incremento en el número de células residuales, pero la fibrosis todavía predomina, TRG 4 muestra tumor residual que supera las áreas de fibrosis y TRG 5 se caracteriza por la ausencia de cualquier regresión tumoral. Los agrupó a su vez en dos grandes grupos: buen respondedor que incluían los TRG 1-2 y pobre respondedor, que contienen TRG 3-5^{219, 391}.

Bouzourene³⁹², también estratificó los grados de regresión siguiendo una clasificación similar a la de Mandard, sólo difiere en que los subclasifica en tres grandes grupos: buenos respondedores a TRG 1-2, TRG 3 como respondedor intermedio y TRG 4-5 como pobre respondedor.

Cologne⁴¹¹ también elaboró un sistema de gradación atendiendo al grado de regresión. Se divide en cuatro categorías: grado 1, > 50% células residuales vivas (VRTC); grado 2, 10%-50% de células residuales; grado 3, próximo a la regresión completa con < 10% VRTC; grado 4, regresión completa (remisión patológica completa y ypT0). Se considera regresión mayor al grado 3-4 y menor 1-2.

La respuesta mayor fue definida por Dworak⁴⁰³ cuando la muestra resecada contenía menos del 50% de células viables en contraposición a la de Schneider⁴¹¹, que es menos del 10% de células viables.

Por último, existe una clasificación de origen japonés⁴¹². Se subdivide en cuatro categorías: TRG (B)0, sin necrosis ni cambios regresivos; TRG (B)1a, presenta una masa tumoral dominante sin necrosis obvia, degeneración y/o cambios en una de las tres partes de la lesión; TRG (B)1b, muestra células tumorales viables con necrosis obvia, degeneración y/o cambios en una o dos de las tres partes; TRG (B)2, presenta células tumorales viables con necrosis prominente, degeneración y/o cambios en más de dos de las tres partes; TRG (B)3, sin células tumorales viables.

1.4. TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS

Entre un 4-33% de los pacientes sometidos a cirugía radical van a presentar recurrencia locorregional, especialmente aquellos pacientes sometidos a una cirugía subóptima. La mayoría de las recurrencias acontecen tras los 2-3 años de la cirugía⁴¹³.

El tratamiento debe ser individualizado y establecido por un equipo experto multidisciplinar. La selección entre las distintas opciones terapéuticas queda en función del tratamiento original y la extensión local. Se deben contemplar todas las opciones terapéuticas, al tratarse de un rescate, principalmente la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia.

El tratamiento quirúrgico de la recurrencia local, solo o asociado a la radioterapia (preoperatoria y/o intraoperatoria) es hasta la actualidad el único tratamiento con opción curativa. Se logran tasas de resección R0 en el 30-45%, consiguiendo en estos casos una supervivencia a 5 años del orden del 30-40%⁴¹⁴. Este tipo de cirugía conlleva una importante morbilidad y mortalidad, especialmente cuando se requiere una exanteración pélvica y/o una resección abdomino-sacra. No son recomendadas exéresis parciales con intención paliativa.

Es frecuente que las recidivas afecten a la pared pélvica. En estos pacientes se precisa de enfoques multidisciplinarios, que incluyan cirugía radical extendida y radioterapia intraoperatoria (IORT), consiguiendo supervivencias a 5 años superiores al 31% y tasas de control local del 50-71%⁴¹⁵. Ofrece la ventaja de administrar una dosis adicional de radioterapia en el lecho tumoral preservando estructuras adyacentes. La dosis recomendadas oscilan entre 10 Gy-20 Gy⁴¹⁶.

El tratamiento óptimo, o la secuencia óptima de las armas terapéuticas es debatido. Los resultados de Dressen y colaboradores⁴¹⁷ se generaron en una serie de 147 recaídas tratadas con radioterapia exclusiva (50,4 o 30,6 Gy en re-irradiación) o asociada a QT (5FU con LV o Capecitabina y Oxaliplatino) y posterior cirugía con IORT. La exéresis R0 se correlacionaba de forma significativa con la SG, el SLE, y el control local ($p < 0,001$). Los pacientes irradiados, ya sea a dosis completas o reirradiados presentaron ventaja en supervivencia ($p = 0,043$) y mayor tiempo hasta la recaída local ($p = 0,038$) o metástasis ($p < 0,001$) si eran comparados con los no-irradiados.

Es posible afirmar que la exéresis radical es el principal parámetro predictor de larga supervivencia y que la re-irradiación es factible en los pacientes previamente irradiados, como parte de su tratamiento primario.

La factibilidad y los resultados de la re-irradiación exclusiva es controvertida y la experiencia es escasa. Glimelius⁴¹⁸ apunta que los pacientes que han recibido radioterapia pre o postoperatoria con una dosis de 50 Gy en 5 semanas, o de 25 Gy en una semana, pueden ser re-irradiados con una dosis de 30 Gy en 3 semanas con radioterapia externa.

La radioterapia externa exclusiva, si no va a asociada a resección, tiene expectativas de tratamiento paliativo.

1.5. SEGUIMIENTO

El control evolutivo requiere evaluar el riesgo de complicaciones o secuelas (diarrea crónica, disfunción urogenital...) derivadas del tratamiento, diagnóstico temprano de recurrencia y la identificación de neoplasias metacrónicas. El riesgo de desarrollo de cáncer metacrónico es de 0,35% por año de seguimiento. La detección de tumores metacrónicos se realiza fundamentalmente por colonoscopia.

Se ha publicado recientemente un protocolo de actuación en las intervenciones, para intentar paliar los síntomas derivados de estos efectos secundarios⁴¹⁹.

El manejo es similar al realizado en el de cáncer de colon con la adicción de proctoscopia que permita evaluar la anastomosis. El tiempo óptimo de vigilancia de la anastomosis se desconoce. No hay datos orientadores sobre el empleo de proctoscopia rígida o flexible, y tampoco de la utilidad de la ecografía endoscópica para vigilancia.

Las ventajas de un seguimiento más estrecho en estadios II/III han sido demostradas en numerosos estudios prospectivos^{420, 421, 422} y tres meta-análisis de estudios randomizados diseñados para comparar baja o alta intensidad de vigilancia^{423, 424, 425}. El meta-análisis demuestra que el 80% de las recurrencias aparecen en los tres primeros años, sin embargo el estudio del Intergrup refiere que dicho porcentaje continúa hasta los cinco años.

Se ha sugerido que una supervivencia prolongada es posible en pacientes tratados de recurrencia, si se establece un seguimiento más estrecho de los mismos⁴²⁶.

Atendiendo a las recomendaciones nacionales e internacionales^{427, 428, 429} en términos generales, se siguen las de la ASCO (American Society of Clinical Oncology), que se exponen a continuación, teniendo en cuenta que cada hospital debe aportar sus particularidades a dichos protocolos.

Mes	Anamnesis Y Exploración	CEA	TAC Tórax-Abdomen-Pelvis	Ecografía Abdominopélvica	Colonoscopia
3	X	X			
6	X	X	X		
9	X	X			
12	X	X	X		X
15	X	X			
18	X	X	X		
21	X	X			
24	X	X	X		
30	X	X	X		
36	X	X	X		X
42	X	X		ECOGRAFÍA	
48	X	X	X		
54	X	X		ECOGRAFÍA	
60	X	X	X		X
					X (cada 3 años)

Tabla 16: Seguimiento.

La colonoscopia si no fue completa preoperatoriamente, se realizará a los 3-6 meses de la cirugía. En contraposición, si fue completa, se llevará a cabo el primer, tercer y quinto año respectivamente; luego cada 3-5 años (con variaciones en función de los hallazgos). Propuesta de alta a los 10 años: entonces recomendar un seguimiento con colonoscopias cada 3-5 años.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

*“...recordar con gratitud el pasado, vivir con pasión el presente
y abrirnos con confianza al futuro...”*

Juan Pablo II

2.1. HIPÓTESIS

El tratamiento del cáncer rectal localmente avanzado requiere un abordaje multidisciplinar. La secuencia óptima para alcanzar el mejor índice terapéutico atendiendo a parámetros de supervivencia, control locorregional así como toxicidad, es el empleo de quimioradioterapia preoperatoria seguida de resección quirúrgica. Con esta estrategia, se induce una regresión tumoral potencialmente, facilitadora del procedimiento quirúrgico de intención radical que promueve el esfuerzo técnico por la preservación esfinteriana.

Las estrategias de innovación y desarrollo terapéutico incluyen:

1. La intensificación de dosis sobre el área tumoral o a riesgo de recaída ya sea mediante modificación de fraccionamiento de la dosis, sobreimpresión selectiva con radioterapia intraoperatoria o incremento de dosis mediante técnicas de intensidad modulada (heterogeneidad dosimétrica y volumétrica compleja).
2. La administración de nuevos agentes quimioterápicos o fármacos dirigidos a dianas específicas con actividad probada en cáncer colorrectal.
3. La explotación del efecto intervalo entre el fin de la neoadyuvancia y la cirugía, explorando si una demora controlada del tiempo entre componentes terapéuticos se asocia a una mayor regresión en el espécimen quirúrgico sin compromiso en los parámetros clínico evolutivos.

Específicamente, la hipótesis de trabajo formulada analiza la influencia del tiempo entre el tratamiento preoperatorio y la exéresis quirúrgica. Se especula que una mayor demora en el periodo, conlleva una regresión patológica más intensa, infraestadificación tumoral y ganglionar superior y mejor respuesta oncológica locorregional, sin comprometer el procedimiento quirúrgico en su radicalidad o en sus complicaciones.

Para evaluar esta hipótesis se ha llevado a cabo un análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes consecutivos, registrados, prospectivamente, incluidos en un programa institucional para el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado basado en quimioirradiación preoperatoria, seguido de cirugía y radioterapia intraoperatoria sobre la cavidad pélvica posterior. En función de respuesta se administra quimioterapia adyuvante.

La hipótesis de trabajo del estudio asume que los pacientes en los que el tiempo de demora quirúrgico es mayor de 6 semanas desarrollan tasa superior de control locorregional y mayor intensidad de regresión tumoral.

La formulación sintética de la hipótesis a investigar es:

- HIPÓTESIS NULA (H0): la infraestadificación tumoral y respuesta patológica completa (ypTON0) registrada en los pacientes tratados con cirugía diferida, NO es significativamente superior al observado con cirugía temprana.
- HIPÓTESIS ALTERNATIVA (H1): la prolongación del intervalo entre el fin de la neoadyuvancia y la cirugía no compromete el control oncológico y favorece la intensidad de expresión de los efectos tisulares locales quimio-radiobiológicos. Por tanto, el patrón de respuestas patológicas en los pacientes resecados en intervalo superior a las 6 semanas es superior al control.

2.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar el efecto del intervalo post-neoadyuvancia hasta la realización de la cirugía, en términos de respuesta patológica completa en el espécimen quirúrgico (TRG 4 o ypT0), de un protocolo neoadyuvante de tratamiento en cáncer de recto localmente avanzado basado en quimio-irradiación preoperatoria seguida de cirugía programada con espera prolongada en el tiempo.

2.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Analizar el efecto de intervalo respecto al índice terapéutico:

- La distribución de categorías de respuestas y de descenso de estadificación (subcategorías ypT y ypN), así como el índice de resecabilidad quirúrgica y de preservación esfinteriana.
- La tolerancia y factibilidad del programa quirúrgico, en términos de radicalidad, preservación de esfínter, complicaciones y estancia hospitalaria.
- Los resultados clínicos oncológicos relevantes: supervivencia libre de enfermedad, patrones de progresión y recidiva local y global.
- La correlación del efecto terapéutico con los resultados clínico-evolutivos y estimar categorías de interés oncológico pronóstico.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

*“Para demostrar algo hay que servirse de experimentos
y reflexiones y no de autoridad...”*

Paracelso

3.1. METODOLOGÍA

3.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha llevado a cabo una valoración retrospectiva, con registro prospectivo de datos en una cohorte consecutiva controlada de los pacientes tratados con neoadyuvancia seguida de cirugía e irradiación de sobreimpresión en hemipelvis posterior durante el procedimiento. El ámbito del estudio fue institucional, Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

3.1.2. POBLACIÓN

La población objetivo del estudio incluyó pacientes con el diagnóstico histológico confirmado de adenocarcinoma de recto localmente avanzado (cT3-4 N0 o N+ M0) remitidos al Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Departamento de Oncología, Servicio de Oncología Radioterápica), candidatos a un tratamiento radical con componente neoadyuvante, resección quirúrgica y sobreimpresión con radioterapia intraoperatoria, seguida de quimioterapia adyuvante en recomendación individualizada.

El periodo de estudio abarcó desde Febrero de 1995 hasta Diciembre de 2012.

3.1.3. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Se realizó una revisión exhaustiva de los pacientes tratados registrándose la información demográfica y clínico-terapéutica. La base de datos incluye 132 variables de interés diagnóstico, clínico, patológico y evolutivo. Para evitar la presencia de errores sistemáticos durante la recogida de datos, se ha procedido a categorizar sistemáticamente la mayoría de las variables de forma excluyente, con la intención de minimizar las probabilidades de error y homogeneizar el rango de valores para cada variable.

Todos los parámetros estudiados contemplaban la posibilidad de presentar un “valor perdido” (*missing value*), el cual es definido en las variables cualitativas como una categoría independiente y en las variables cuantitativas o temporales como un espacio vacío, quedando registrada esta información para el posterior análisis estadístico.

3.1.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El programa empleado para llevar a cabo el análisis estadístico de los datos reportados fue el **SPSS 19.0** para Windows (versión 19.0.1).

Para el contraste de hipótesis, se consideró resultado estadísticamente significativo un valor de p bilateral $< 0,05$.

El análisis estadístico comprende una parte inicial descriptiva, en la que se detalla las características y la distribución que adoptan las distintas variables incluidas en la base de datos.

La valoración preliminar de la homogeneidad de los pacientes incluidos en los grupos de estudio, analizó la distribución equilibrada de las características basales y terapéuticas. No se detectó la presencia de errores sistemáticos con diferencias significativas entre grupos.

Se han combinado diversos test diseñados para comprobar la normalidad:

- Test de Shapiro-Wilks, en caso de muestras inferiores a 50 casos.
- Test de Kolmogorov-Smirnov, si la muestra es mayor de 50 casos.

Todos estos procedimientos en su calidad de test de hipótesis resultan en un valor de probabilidad o de significación estadística.

Cuando el valor de p es inferior a 0,05 en cualquiera de los dos test, la interpretación sería que ninguna de las variables descritas sigue una distribución normal. En nuestro caso, sólo la diferencia de tamaños entre la prueba de imagen y el residuo tumoral, así como el número de ganglios aislados en el espécimen quirúrgico siguen una distribución normal. Por lo que sus valores se presentaran como media y desviación típica; y las que no siguen una distribución normal, deberán representarse como medianas y rangos intercuartiles (P75-P25).

En estas dos variables sí podremos llevar a cabo pruebas paramétricas que comparen medias (T Student). Cuando no podemos asumir la normalidad y precisamos pruebas que nos lo exijan, para ello tenemos dos soluciones. La primera, es transformar la variable mediante la transformación logarítmica, y la otra es emplear métodos no paramétricos (U de Mann-Whitney) que no requieren la normalidad y comparan los resultados con los del método paramétrico.

Para describir la información de los datos categóricos o cualitativos se suelen usar proporciones o porcentajes. La asociación entre dos variables cualitativas dicotómicas se estudió mediante prueba de

Chi-cuadrado, si la frecuencia esperada en todas las casillas no era inferior a 5, y prueba exacta de Fisher, en caso contrario. Para variables policotómicas se utilizó únicamente el test de Chi-cuadrado.

Posteriormente, se realizará un análisis mediante regresión logística univariante de los factores clínicos, patológicos y terapéuticos, que pudieran tener influencia en la respuesta patológica (ypT, ypN) y en la supervivencia. Las variables que mostraron diferencias significativas en el análisis univariante se analizaron mediante el método de análisis de factores múltiples de Cox.

El cálculo de probabilidad de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. La comparación de supervivencia entre grupos en función de distintos factores pronósticos se realizó mediante la prueba de rangos logarítmicos (log-rank test). La supervivencia global fue calculada desde la fecha del diagnóstico histológico, mientras que la supervivencia libre de enfermedad, y los intervalos libres de recidiva local y a distancia, fueron computados desde la fecha de la exéresis quirúrgica. Se consideraron censurados los pacientes que en el momento de la finalización del estudio se encontraban vivos sin enfermedad o aquellos que fallecieron sin evidencia de recidiva tumoral.

A efectos de cálculo de la supervivencia global, todos los fallecimientos, independientemente de su causa, fueron considerados eventos. En el cálculo de la incidencia acumulada de recidiva local y metástasis a distancia, se consideraron eventos aquellos casos en los que se documentó de forma fehaciente la recidiva o progresión de la enfermedad, mediante confirmación histológica y/o técnicas de imagen concluyentes.

Para estudiar la asociación de la probabilidad de supervivencia con distintas variables predictoras, cualitativas y cuantitativas, se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox, univariante primero, y multivariante a continuación. El modelo de Cox relaciona el riesgo relativo de muerte o de aparición de un evento, con los diferentes factores pronósticos seleccionados y calcula la relación de riesgos (Riesgo Relativo o Hazard Ratio) y el intervalo de confianza del 95% para cada una de estas variables.

3.1.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Con respecto a las restricciones de mayor interés de nuestro estudio, cabría destacar las propias del estudio científico realizado (análisis retrospectivo en cohorte de pacientes consecutivos, 17 años de experiencia), en el que no existe a priori una aleatorización de los pacientes atendiendo al intervalo de demora quirúrgica sino que se establece a posteriori un periodo de corte atendiendo a las características globales de la serie. Los intervalos de consecución del proceso quirúrgico son muy

similares entre los dos grupos analizados, lo que dificulta inferir conclusiones adecuadas. Por ello, se precisaría evaluar periodos quirúrgicos más prolongados en el tiempo desde la finalización de la neoadyuvancia.

Cabe insistir en que la totalidad de los pacientes han recibido un tratamiento oncológico de características homogéneas y equivalentes en sus componentes terapéuticos, puesto que al ser un estudio unicéntrico, los elementos profesionales del proceso asistencial médico-quirúrgico y la infraestructura hospitalaria utilizada han sido los mismos para ambos grupos de estudio.

Por otro lado, son numerosas las variables recogidas y analizadas. Debido a que es un estudio no randomizado, existe la probabilidad de que ciertas variables con importancia pronóstica, o algún factor de confusión, no se distribuyan homogéneamente entre ambos grupos de pacientes, distorsionando los resultados observados. Por ello, se ha llevado a cabo un análisis multivariante de los parámetros potencialmente implicados en la evolución clínica de los pacientes, así como un análisis estratificado de los mismos, con el fin de controlar, en lo posible, este sesgo.

El control de errores en la medición, cuantificación y/o registro de los valores de las distintas variables (sesgo de información) se ha implementado mediante la división sistemática en categorías excluyentes, lo que disminuye las posibilidades de error y facilita tanto el proceso de recogida de datos como el posterior análisis estadístico.

Por ello, se ha realizado un control exhaustivo de la evolución clínica de todos los pacientes mediante supervisión y monitorización de las sucesivas revisiones médicas realizadas por los distintos estamentos profesionales médico-quirúrgicos hospitalarios (incluido soporte intensivo del Registro de Tumores), para reducir al máximo el porcentaje de pérdidas de pacientes en el seguimiento (< 10%) y evitar así sesgos de información por la ausencia de información sobre individuos no justificada.

Uno de los aspectos más relevantes es la heterogeneidad biológica intrínseca del carcinoma rectal debido a la diversidad de alteraciones moleculares que acontecen en su patogénesis. Es reseñable el equilibrio entre ciertos procesos, como la angiogénesis, la celularidad tumoral o el metabolismo de oxigenación, los cuales determinan el comportamiento inherente del tumor. Esto conlleva un amplio espectro de sub-enfermedades dentro de una misma patología, lo que dificulta discurrir resultados idóneos. Por ello, hoy en día se precisa de la evaluación de biomarcadores que permitan un abordaje terapéutico individualizado atendiendo a la susceptibilidad genética propia del paciente.

Todas estas limitaciones han podido condicionar los resultados obtenidos, lo que podría habernos llevado a considerar de manera errónea la menor influencia de la demora del intervalo quirúrgico en el control de la enfermedad.

3.2. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

3.2.1. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

3.2.1.1. QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

Una parte de los pacientes de la muestra, tratados durante el periodo 2006-2012, recibieron dos ciclos de quimioterapia de inducción según esquema FOLFOX-4 (Oxaliplatino 85 mg/m² iv d1, 5-Fluoracilo 400 mg/m² iv bolus d1 y Leucovorin 600 mg/m² endovenoso en infusión continua en 22 hs d1 y d2).

Los pacientes recibieron dos ciclos de este esquema de quimioterapia con un intervalo de 15 días entre ambos, es decir, los días 1-2 y 15-16 del programa global de tratamiento quimioradioterápico. Junto con el tratamiento citostáticos, se aplicaron fármacos antieméticos de forma profiláctica.

En caso de presentar toxicidad severa grado 3-4, la administración del tratamiento debía retrasarse hasta observar una resolución completa en caso de diarrea y/o estomatitis, un grado ≤ 2 en caso de radiodermatitis y un recuento de neutrófilos y plaquetas > 1.500 y > 100.000 respectivamente, en caso de mielosupresión. Una vez confirmada la recuperación del paciente, se permitía administrar el segundo ciclo de FOLFOX-4 con una reducción del 25% de la dosis de 5FU y Oxaliplatino. Si se registraba parestesias asociadas a dolor o con deterioro funcional de más de una semana de duración, se realizaba una reducción de la dosis de Oxaliplatino del 25%. En el caso de retraso de más de 3 semanas o desarrollo de cualquier toxicidad grado 4 a pesar de la reducción de la dosis, la quimioterapia de inducción se suspende definitivamente.

3.2.1.2. QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE

El total de pacientes recibió quimioterapia concomitante, con intención radiosensibilizantes, que varió de esquema en función del periodo de tratamiento. Entre 1995 y 1998, los pacientes recibieron 5FU infusión continua iv, 500-1.000 mg/m² días 1-4 y 21-24. Entre 1998 hasta la actualidad recibieron fluoropirimidinas orales durante la irradiación. La dosis de Tegafur fue de 1.200 mg/día, vía oral, distribuida en dosis de 400 mg tres veces al día, durante todo el período de irradiación, incluidos los fines de semana.

Se modificó ocasionalmente la dosis inicial en función de la presencia de comorbilidad asociada, edad o índice de Karnofsky. Su toxicidad aguda fue monitorizada, permitiéndose llevar a cabo las modificaciones de dosis necesarias. Si se detectaba toxicidad grado ≥ 3 , se indicaba suspender el citostáticos e interrumpir la radioterapia hasta que los efectos adversos fueran menores de grado 2. Una vez resuelta la toxicidad, podría reintroducirse con una reducción de dosis del 33%. Si la toxicidad grado 3 persistía más de 2 semanas, a pesar de la interrupción del tratamiento y de las medidas de soporte, se suspendía la quimioirradiación y se programaba la cirugía. Si tras reiniciar el tratamiento, los efectos adversos graves reaparecían, se recomendaba suspender la neoadyuvancia y programar la cirugía.

3.2.2. PLANIFICACIÓN DE RADIOTERAPIA PREOPERATORIA

Para la realización del TAC de planificación, todos los pacientes fueron colocados en decúbito prono. Se emplearon cunas termoplásticas individualizadas como método de inmovilización de la pelvis. Los límites del TAC de simulación fueron aproximadamente desde L4 hasta el tercio distal de fémur con cortes de 5 mm de espesor. Se administró contraste por vía endorrectal para definir la morfología de la luz rectal, y se delimitó el margen anal mediante un marcador radiopaco metálico para documentar su posición respecto a las placas radiográficas de simulación.

Posteriormente, se realizó a todos los pacientes un TAC helicoidal de localización en la posición de tratamiento, cuyas imágenes fueron transferidas por red al planificador dosimétrico FOCUS ubicado en la Unidad de Radiofísica Hospitalaria.

Una vez procesadas las imágenes, se usaron criterios estándar para definir los volúmenes de tratamiento (CTV, GTV y PTV) así como los órganos de riesgo (OAR), idénticos para todos los pacientes incluidos en el estudio, según normativa internacional ICRU-62:

- El GTV (Gross Tumor Volume) se define como: volumen tumoral macroscópico, ya sea por exploración física o por pruebas de imagen (colonoscopia, ecografía transrectal, TAC, RMN, TAC-PET).
- El CTV (Clinical Target Volume) se define como el GTV más el área con riesgo subclínico.
- El ITV (Internal Target Volume) se define como CTV más margen de seguridad interno (internal margin).
- El SM (Set up Margin) se define como el margen de seguridad por incertidumbres en el tratamiento.

- El PTV (Planning Target Volume) proporciona un margen alrededor del CTV para compensar las incertidumbres inter e intrafracción debidas a las variaciones en el posicionamiento diario y a los movimientos de los órganos internos (PTV: ITV+SM). El margen del PTV no tiene porque ser simétrico, ya que el movimiento rectal es anisotrópico y es, de manera general, de 1 cm. Debemos tener en cuenta que entre los errores diarios de posicionamiento son más frecuentes los de lateralización y rotación, y estos repercuten fundamentalmente en la dirección anteroposterior⁴³⁰. Por tanto, el PTV resultante del proceso de contorno y delimitación del volumen blanco debía incluir la enfermedad rectal primaria, las áreas de drenaje linfático regional pélvico, el mesorrecto, la región presacra y perineal, y el esfínter anal en los tumores con límite inferior por debajo de los 5 centímetros desde el margen anal.

Habitualmente se emplearon 4 campos convergentes opuestos, isocéntricos y conformados para generar el volumen blanco, cuyas incidencias fueron anterior, posterior, lateral derecho e izquierdo. Aunque se individualizaron los parámetros técnicos de irradiación, los criterios oncológicos radioterápicos fueron acordados entre especialistas con mentalidad propia de protocolo asistencial institucional.

Las recomendaciones para la delimitación de los campos de tratamiento fueron las siguientes:

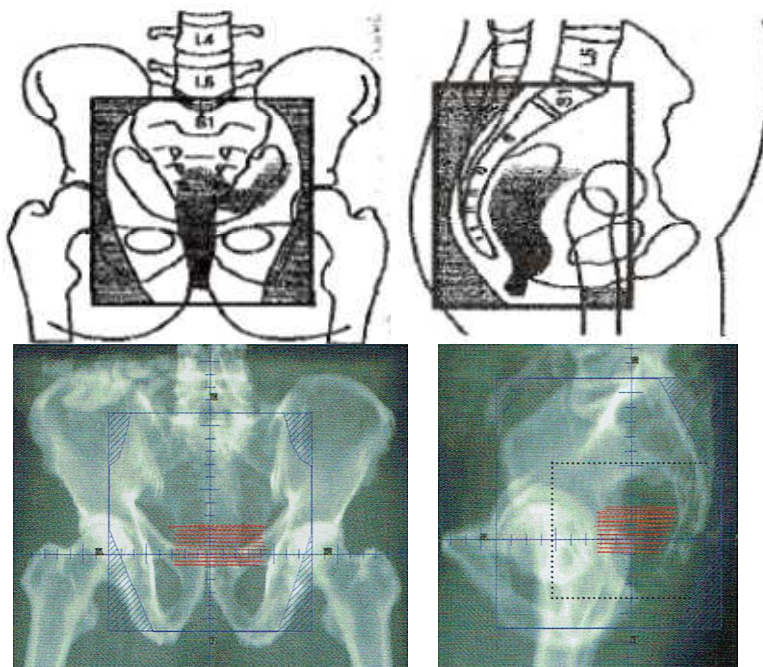


Figura 22: Límites anatómicos recomendados de los campos de irradiación.

Los límites recomendados de los campos A-P y P-A fueron:

- Superior: unión L5-S1 ó L4-L5 para los tumores localizados por encima de los 10 centímetros desde el margen anal. En lesiones sigmoides (por encima de 12 centímetros desde el margen anal) se aceptó extender los campos de tratamiento a las regiones ganglionares hasta L2.
- Inferior: al menos 5 centímetros por debajo del margen inferior del tumor, o en el margen anal para los tumores más distales.

Los límites recomendados de los campos laterales fueron:

- Superior: el correspondiente a los campos A-P/P-A.
- Inferior: el correspondiente a los campos A-P/P-A.
- Anterior: 1 cm por delante de la sínfisis de pubis en los T4 y en su mitad en los T3.
- Posterior: hasta incluir la totalidad del sacro.

La dosis de radioterapia prescrita fue de 45 Gy para todo el PTV-pelvis, y 50,4 Gy sobre la tumoración rectal macroscópica con margen de seguridad, administrada en 28 fracciones, durante 6 semanas de tratamiento, utilizando un fraccionamiento diario de 180 cGy, 5 días a la semana, de lunes a viernes.

La planificación dosimétrica se llevó a cabo por los especialistas en Radiofísica hospitalaria, y se ajustó a la normativa ICRU-62, prescribiéndose la dosis terapéutica en el punto de normalización (ICRU). Se permitió una inhomogeneidad de dosis dentro del volumen de tratamiento (PTV) entre un -5% y +7% del total de la dosis prescrita.

Se adjuntó un informe del Histograma Dosis-Volumen (DHV) resultante, tanto del PTV como de todos los órganos de riesgo con significación clínica, controlando las restricciones establecidas con anterioridad así como la dosis media, dosis mínima dosis máxima.

Se utilizaron haces de fotones de alta energía generados por un acelerador lineal (Elekta Oncology Systems): 15 MV en la mayoría de los casos, y al menos 6 MV en pacientes con anatomía pélvica de pequeñas dimensiones y dosimetría aceptable.

El ajuste de los dispositivos de colimación se realizó de forma automática a 0,5 cm del PTV definido. En función del acelerador lineal utilizado, se utilizaron bloques de material de alta absorción de

radiación o dispositivos de colimación multiláminas automatizados (MLC: *Multileaf Collimator*) para lograr la conformación individualizada de los campos y proteger los tejidos no expuestos a riesgo de afectación tumoral o recidiva postquirúrgica.

Durante el tratamiento, se llevaron a cabo verificaciones semanales de posicionamiento a todos los pacientes mediante comparación de las placas radiográficas obtenidas en la unidad de tratamiento y la radiografía digital reconstruida a partir de las imágenes TAC (DRR: *Digital Reconstructed Radiograph*).

3.2.3. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

La resección quirúrgica radical se programó en torno a las 4–8 semanas de finalizar el tratamiento neoadyuvante. Participaron 19 cirujanos especialistas según disponibilidad y decisión institucional, distribuidos en tres equipos quirúrgicos jerarquizados diferentes.

No se preestablecía el tipo de procedimiento quirúrgico que había que realizar en cada caso, siempre y cuando se aseguraran márgenes quirúrgicos con criterio de radicalidad libres de infiltración tumoral. Asimismo, tampoco se monitorizó la realización de exéresis total mesorrectal hasta 2005, aceptando el criterio de cada equipo quirúrgico participante, aunque se consideró un elemento terapéutico altamente recomendable.

3.2.4. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

Se llevó a cabo como sobreimpresión selectiva sobre área con riesgo de recaída local (hemipelvis posterior y región presacra). Se seleccionó el aplicador de mayor tamaño, que mejor se adaptara al marco de la pelvis ósea menor, excluyendo del interior del aplicador (área dosimétricamente útil) todos los órganos intrapélvicos normales, desplazables y no afectados por tumor. Se identificaron y controlaron las estructuras dosis limitantes, como los uréteres (empleando señaladores con capacidad de desplazamiento “vesselloop”), las asas intestinales, el muñón rectal y las estructuras libres intrapélvicas (vejiga, útero, próstata, etc), protegidos mediante retractores mecánicos retropúbicos.

Se hizo especial esfuerzo en realizar hemostasia rigurosa para evitar efecto “bolus” respecto al haz de electrones por acumulación de fluido intraquirúrgico en la cavidad pélvica. Se emplearon aplicadores biselados de 30º a 45º para conseguir la máxima adaptación dosimétrica posible a la inclinación del espacio presacro.

El transporte del paciente desde el quirófano ubicado en el propio Servicio de Oncología Radioterápica hasta el acelerador lineal se efectuó según procedimiento protocolizado coordinado por un oncólogo radioterápico en colaboración con otros profesionales sanitarios, que incluían: radiofísico, cirujano, anestesista, enfermeras, auxiliares sanitarios y técnicos de radioterapia. Se comprobó y documentó cada procedimiento de IORT con registro fotográfico y opcionalmente grabación de vídeo.

Los parámetros técnicos de la irradiación intraoperatoria fueron documentados en impresos individualizados con los datos de interés clínico, dosimétrico y técnico, siendo incluidos en la historia clínica del paciente y en la documentación propia del archivo del programa institucional de Radioterapia Intraoperatoria.

3.2.5. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

En la primera visita que se llevo a cabo tras el procedimiento quirúrgico, se planteó la adicción de adyuvancia sistémica. En pacientes que manifestaban evidencia de enfermedad residual neoplásica o metástasis ganglionares identificables en la anatomía patológica compatibles con respuesta menor se consideraron candidatos a recibir quimioterapia postoperatoria.

En contraposición, los pacientes con respuesta patológica completa, la quimioterapia adyuvante podía ser omitida, a criterio del médico responsable. Las situaciones de respuesta intermedia se valoraron individualizadamente. Del mismo modo, se podía omitir su administración, en función de la toxicidad experimentada en el período preoperatorio o por comorbilidad limitante.

El tratamiento quimioterápico mayoritariamente empleado fue el esquema de la Clínica Mayo (5FU y Leucovorin), administrando 4 ciclos, con una duración de cinco días consecutivos cada uno, los días 1–5, 29–33, 57–61, y 85–89, comenzando 4–6 semanas después de la intervención quirúrgica. El Leucovorin fue administrado en bolus i. v., a una dosis 20 mg/m²/día cada uno de los 5 días en cada ciclo. Éste fue seguido inmediatamente de 5FU administrado en bolus i. v. a una dosis de 425 mg/m²/día durante los cinco días del ciclo. Hay que señalar que un pequeño porcentaje de pacientes recibieron tratamiento adyuvante utilizando nuevos esquemas de quimioterapia que incluían Oxaliplatino (FOLFOX-4, Xeloda, FOLFIRI, etc.).

3.3. ANÁLISIS DE EFECTOS ADVERSOS

Durante el tratamiento neoadyuvante, los pacientes fueron valorados semanalmente mediante anamnesis (valoración de toxicidad aguda), exploración física y analítica sanguínea (hemograma y bioquímica) de control. La toxicidad aguda, derivada de la quimioradioterapia, fue evaluada según los *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAEv3.0) del National Cancer Institute (NCI)*⁴³¹.

Una vez finalizado el tratamiento, los pacientes fueron controlados cada 3 meses durante el primer año, cada seis meses en los siguientes cuatro años, y posteriormente, cada año.

En cada revisión se recogieron datos obtenidos de la anamnesis, de la exploración física, de la valoración de la morbilidad tardía, así como de los resultados analíticos (hemograma, bioquímica y marcadores tumorales). La realización de otras exploraciones complementarias, tales como rectoscopia, ecografía abdominal, TAC abdomino-pélvico, y RX de tórax, se ajustó a los síntomas y hallazgos clínicos que describieron los pacientes.

3.3.1. RADIOTERAPIA EXTERNA

El tratamiento debía ser interrumpido si el paciente presentaba toxicidad grado ≥ 3 , que no se controlaba a pesar de tratamiento de soporte, permitiéndose su reanudación cuando los efectos adversos revirtieran a una intensidad de grado < 2 . No se introdujeron modificaciones de la dosis total prescrita por la suspensión temporal del tratamiento. Si la radioterapia era interrumpida por toxicidad, el agente citostático debía ser prolongado hasta el final de la irradiación.

3.4. TRATAMIENTO DE SOPORTE

Durante todo el procedimiento terapéutico, los pacientes recibieron cuidados médicos y de enfermería para un mejor cumplimiento y tolerancia del tratamiento.

La toxicidad cutánea (radiodermatitis) fue tratada con analgésicos y anti-inflamatorios de aplicación tópica. Para la rectitis se recomendó el uso de anti-inflamatorios locales o sistémicos, en función de su severidad. En caso de diarrea, se pautó Loperamida y una adecuada reposición hidroelectrolítica. En caso de náuseas o vómitos, se administraron antieméticos del tipo de la metoclopramida o antagonistas de los receptores H3 (ondansetron o granisetron). En caso de intolerancia digestiva alta se administraron protectores gástricos del tipo del sucralfato, antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones. La estomatitis debía ser tratada con analgésicos en suspensión tópica, orales y sistémicos.

La aparición de eritema doloroso en palmas y plantas, fue causa de suspensión de la quimioterapia. En caso de astenia, anorexia o pérdida de peso, mayor al 5%, los pacientes fueron atendidos regularmente por un especialista en Endocrinología y Nutrición, con el fin de recibir los suplementos nutricionales orales o parenterales que necesitaran para cumplir adecuadamente el protocolo terapéutico.

Si la hemoglobina alcanzaba niveles inferiores a 10,5 g/dL y se asumía que la causa estaba relacionada con la quimioterapia, podía considerarse el uso de Eritropoyetina. Si se producía un descenso brusco de la hemoglobina a consecuencia de sangrado digestivo (rectorragias) se contemplaba la indicación de transfusión.

3.5. EVALUACIÓN DE RESPUESTA PATOLÓGICA

Los especímenes quirúrgicos fueron remitidos en fresco al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se evaluó sistemáticamente las características del tumor residual como las observaciones en pared intestinal y mesorrecto, distancia a los márgenes de resección y posteriormente se fijó la pieza en formalina al 4% durante 24 horas.

Los parámetros evaluados incluyeron una descripción macroscópica de la lesión neoplásica, tamaño bidimensional, localización en la pared rectal y grado de afectación circunferencial, así como descripción del estado de los tejidos perirrectales (plano de disección mesorectal) y medida de la distancia a los márgenes de resección superiores e inferiores. Se identificaron el número y aspecto de los ganglios linfáticos perirrectales aislados.

Además del análisis histológico completo del área sospechosa, se realizaron al menos 10 secciones de cada región de interés para un estudio anatomopatológico completo.

Posteriormente, se realizó una descripción microscópica, en la que se registraban minuciosamente las características tumorales, el grado celular, la profundidad mural de infiltración así como los fenómenos reactivos del tejido circundante. Se recogieron el número, el tamaño y el estado de las estructuras ganglionares. Asimismo, se evaluaron las características microscópicas de los márgenes de resección radial y longitudinal (proximal y distal). Se revisó exhaustivamente la estructura de la pared intestinal para identificar la presencia de fibrosis, lesiones vasculares, regeneración mucosa y signos asociados a intensa regresión tumoral (lagos mucinosos, granulomas, calcificación).

Se consideró que existía efecto de descenso de estadificación (*Downstaging*) cuando se producía una disminución en un nivel de categoría del estadio tumoral patológico, bien en la categoría T y/o N, respecto al estadio clínico pretratamiento.

La categoría ganglionar se registró exclusivamente en función de la presencia o ausencia de afectación metastásica residual en la estructura linfática y el número de estructuras ganglionares afectadas.

Posteriormente, estos hallazgos fueron catalogados y extrapolados en grupos de equivalencia a la reciente clasificación internacional de cuantificación de respuesta patológica de Rödel (Tumor Regression Grade, TRG) según sus categorías de efecto:

- TRG 0: Ausencia de respuesta al tratamiento neoadyuvante.

- TRG 1-2: Tejido tumoral dominante y signos de fibrosis variables (< 50%).
- TRG 3: Escasas células tumorales y fibrosis (> 50%) +/- sustancia mucoide.
- TRG 4: No hay células tumorales, solo tejido fibrótico, considerándose ypT0.

4. RESULTADOS

*"La tragedia de toda investigación es que una bella hipótesis
puede ser asesinada por un feo dato discordante"*

Huxley

4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

4.1.1. DESCRIPTIVO DE LA SERIE GLOBAL

4.1.1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Se analizaron los datos de 335 pacientes con cáncer rectal localmente avanzado tratados desde Febrero 1995 hasta Diciembre del 2012. La distribución por sexos fue de 40,3% de mujeres y 59,7% de varones, con una mediana de 63 años (rango 26-86 años). Cuando se clasificaron los pacientes atendiendo al tiempo quirúrgico no se mantuvo una distribución similar por sexo, presentando diferencias significativas a favor del sexo femenino en el grupo de cirugía diferida ($p = 0,031$). Sin embargo la distribución por edad fue similar en ambos grupos.

Todos los participantes incluidos en el estudio fueron evaluados mediante exploración clínica y pruebas de imagen, y colonoscopia con biopsia para confirmación histológica.

La valoración de la afectación tumoral se realizó con diferentes pruebas de imagen; en torno al 67% ecografía endorrectal y en 60,3% TAC abdomino-pélvico. En sólo el 30,1% se realizó RMN pélvica para complementar la estadificación clínica. No existen diferencias significativas entre los grupos en cuanto al método diagnóstico empleado para la estadificación clínica.

La prueba más empleada para valorar la afectación ganglionar fue la ecografía endorrectal seguida del TAC con un 33,7% y por la RMN en un 29,1%. Se observó una mayor proporción de estadificación con RMN (66% vs 34%) en el grupo de cirugía diferida pero no fue significativo ($p = 0,367$). El 78,7% de los pacientes presentaban un cT3 (259), cT4 el 16,4% y sólo en torno al 5% eran cT2. Más del 71% de los pacientes presentaban sospecha de afectación ganglionar en el diagnóstico clínico. Al comparar la afectación nodal entre ambos grupos se objetivó un porcentaje superior de infiltración ganglionar en la rama de cirugía diferida (cN+, 63,6% vs 36,4%; $p = 0,017$). También se objetivó una mayor proporción de estadios cT4 en el segundo grupo (64,8% vs 35,2%; $p = 0,225$). La distribución no balanceada de esta variable, con potencial implicación pronóstica, fue tomada especialmente en cuenta en el análisis posterior, con el fin de minimizar los sesgos de selección.

La distribución por localización tumoral, identificó un 54,9% de los pacientes (184) como tumores de tercio medio localizados entre 6-10 cm, 114 pacientes (34%) correspondían a tercio inferior

(0-5 cm) y sólo el 11% eran tumores de tercio superior (11-15 cm). Esta distribución no se mantuvo cuando se valoró por grupos ya que en el grupo de cirugía diferida existía una mayor incidencia de tumores de tercio distal (63,2% vs 36,8%), pero no fue significativo ($p = 0,295$). La media de distancia del tumor al margen anal fue de 7,10 cm en el grupo de cirugía en torno a las 6 semanas y de 6,89 cm en el grupo de intervalo menor.

El tipo histológico predominante en la serie de pacientes fue de adenocarcinoma (99,4%). Casi dos terceras partes, presentaban grado histológico moderadamente diferenciado (G2, 64,6%), en torno al 30% un grado 1 y sólo un 5,3% de los pacientes presentaban un grado histológico pobremente diferenciado (G3). Cuando se compararon ambos grupos se observó una tendencia a presentar un grado histológico más indiferenciado en la rama de cirugía tardía, pero la diferencia no fue significativa ($p = 0,059$).

Atendiendo a los esquemas de quimioterapia empleados, el 62,2% recibieron dos ciclos de inducción con Oxaliplatino y posteriormente la concomitancia con Tegafur, el 24,9% emplearon Tegafur concomitante sin inducción y el 11,4% 5FU en infusión continua (5FU ic). Se objetivaron diferencias significativas a favor del empleo de Oxaliplatino en la rama de cirugía diferida (68,1% vs 31,9%). Del total de pacientes que hicieron la concomitancia con Tegafur (dosis de 1.200 mg/día), el 79% completó el tratamiento radiopotenciador.

La mediana de dosis de radioterapia externa administrada fue de 50,4 Gy (rango 14,4-50,4 Gy). Si la estratificamos en tres grupos: menos de 45 Gy, 45 Gy y 50,4 Gy se observan diferencias significativas entre los grupos que categorizan el intervalo quirúrgico ($p = 0,009$).

4.1.1.2. TOXICIDAD DERIVADA DE LA NEOADYUVANCIA

Durante el tratamiento preoperatorio los pacientes fueron controlados mediante una valoración clínica semanal en el que se reportaban las toxicidades experimentadas por los pacientes atendiendo a la escala CTAE de la NCI. La toxicidad grave (Grado 3-4) fue del 27,5%. Sólo 4 pacientes (1,2%) presentaron enteritis G4 y 0,3% cutánea. Diecinueve pacientes (5,9%) presentaron toxicidad grado 3 rectal, 1,2% vesical y 9,3% intestinal. Se comprobó reversibilidad en la totalidad de los casos con tratamiento de soporte y reducción de la dosis de quimioterapia. No se objetivaron diferencias en la incidencia y grado de toxicidad entre ambos grupos.

4.1.1.3. DATOS QUIRÚRGICOS PATOLÓGICOS Y COMPLICACIONES

La mediana global del intervalo entre la finalización de la neoadyuvancia y la cirugía fue de 44 días (rango 19-148). Se observaron diferencias reseñables entre las medianas de ambos grupos ($36,43 \pm 4,92$ vs $51,10 \pm 10,59$ días; $p = 0,000$).

La totalidad de los pacientes fueron resecados quirúrgicamente. A 114 pacientes (33,4%) se les realizó amputación abdominoperineal, mientras que al 66% preservó la función esfinteriana, consistente en resección anterior (16,4%), mediante resección anterior baja (36,7%), resección anterior ultrabaja (12,8%). En términos generales se apreciaron diferencias ($p = 0,037$) entre ambos grupos, se registró una mayor proporción de resecciones bajas y ultrabajas en el de mayor intervalo quirúrgico. En el 13,1% de los pacientes se realizó resección laparoscópica.

La escisión mesorrectal fue completa o casi en el 62,6% (44,8%, 17,8%) e incompleta o no valorable en el 6,3% y 31%, respectivamente. No se objetivaron diferencias relevantes entre ambos grupos de intervalo.

Dos cientos cincuenta y dos pacientes requirieron un estoma, siendo definitivo en el 43,4% y transitorio en el 35,3%. Se observó una mayor proporción de estomas transitorios en el grupo diferido que en el temprano (69,9% vs 30,1%; $p = 0,025$).

Una vez valorado el espécimen quirúrgico, se comprobó que el 97,6% de las resecciones quirúrgicas presentaban márgenes libres de infiltración tumoral (R0). Se observó que el 2,4% de los pacientes (8) presentaban residuo tumoral microscópico (R1). Aunque un porcentaje de los pacientes (27,2%) presentaba margen de resección próximo, es decir a menos de 20 mm. El 29,6% exhibían invasión perineural y el 23% vascular como factor de riesgo descrito en hallazgos microscópicos.

Ciento dos pacientes presentaron algún tipo de complicación postquirúrgica, que en el 52% se resolvió con tratamiento conservador. Las complicaciones más frecuentemente registradas fueron la infección de la incisión perianal, de origen urológico (41,2%) o íleo/obstrucción/fístula en el 12,7%. Otras complicaciones menos frecuentes fueron la dehiscencia de anastomosis (7,8%) y la perforación intestinal con peritonitis en el 3,9%. No se identificaron diferencias de consideración en el porcentaje de complicaciones atendiendo a un mayor demora en el intervalo quirúrgico ($p = 0,510$). El rango de la estancia hospitalaria fue muy amplio entre 3-129 días, con una media de 14,94 días.

4.1.1.4. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

La totalidad de los pacientes evaluados recibieron radioterapia intraoperatoria durante el procedimiento quirúrgico por ser considerados inicialmente como portadores de enfermedad localmente avanzada candidatos a neoadyuvancia.

En todos los casos se registró la localización en la que se colocó el aplicador, si hubo o no necesidad de desplazamiento de órganos a riesgo, así como los datos técnicos metodológicos y dosimétricos. La estructura más frecuentemente excluida del campo de irradiación fue el muñón rectal, los órganos libres centro-pélvicos (vagina/útero, próstata y vejiga), las asas intestinales y los uréteres. El diámetro del aplicador más frecuentemente empleado fue de 6 cm (38,6%), seguido del de 7 cm (27,8%) y 5 cm (27,2%), respectivamente. Las condiciones anatómicas de la pelvis varían en función del sexo y condicionaron los parámetros técnicos de la IORT. Los pacientes varones fueron tratados mayoritariamente con aplicadores de 6 cm (42,2%) y 5 cm (37,7%), respectivamente. Mientras que el marco óseo pelviano femenino permitió diámetros mayores de aplicador (7 cm, 42,2%). Para una adecuada cobertura del espacio presacro, en su curvatura desde el promontorio sacro al suelo de la pelvis menor, se empleó en la mayoría de los casos (95,8%) un bisel de 45 grados. La energía empleada osciló entre 6-18 MeV; siendo 15 (35,3%) y 12 MeV (33,5%) las más frecuentemente empleadas.

La dosis total varió en función del aspecto patológico de la respuesta macroscópica. Si se objetivaba una importante respuesta macroscópica (reepitelización mucosa y úlcera residual), y los márgenes se encontraban libres de infiltración, la dosis prescrita era de 10 Gy (27,5%); mientras que se administró 12,5 Gy (70,7%) en los pacientes que se objetivaba disminución del tamaño tumoral previo pero con lesión residual objetivable o palpación sospechosa de infiltración mural. En 6 pacientes (1,8%) se administró 15 Gy por no haber objetivado respuesta o por sospecha de infiltración macroscópica tumoral en el lecho post-resección.

4.1.1.5. VALORACIÓN DE RESPUESTA A NEOADYUVANCIA

4.1.1.5.1. ANÁLISIS DE GRADO DE REGRESIÓN TUMORAL

El grado de regresión tumoral se distribuyó del siguiente modo: TRG 0 0,9%, TRG 1 8,1%, TRG 2 44,1%, TRG 3 36% y TRG 4 10,8%. Si se estratifican los pacientes en ausencia o mínima de respuesta al tratamiento TRG 0-2 constituirían el 53,2%, e intensa regresión o respuesta completa

(TRG 3-4) 46,8%. Agrupados en tres categorías se establece un subgrupo intermedio (TRG 3) con intensa respuesta 36%, nula o mínima (TRG 0-2) en un 53,2% y completa (TRG 4) en el 10,8%.

La mediana del tamaño tumoral previo al tratamiento fue de 50,7 mm y la del residuo tumoral objetivado durante la valoración anatomopatológica fue de 20 mm. La mediana de la diferencia dimensional observada entre el tamaño previo al inicio del tratamiento y el observado durante el procedimiento quirúrgico fue de 26 mm.

Si categorizamos la variable de diferencia de tamaño en más o menos de 30 mm de tamaño residual, observamos que la mayoría de los pacientes (81,5%) presentan un tamaño de residuo tumoral tras la neoadyuvancia de entre 0-30 mm.

4.1.1.5.2. ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA

Atendiendo exclusivamente al estadio “T” anatomopatológico obtenido al valorar el espécimen quirúrgico post-neoadyuvancia (ypT), la distribución fue la siguiente: ypT0 10,7%, ypT1 8,4%, ypT2 38,2%, ypT3 36,4%, e ypT4 6,3%. Si entendemos como estadios tumorales mínimos a aquellos con afectación de la lesión hasta capa muscular propia rectal (Estadio 0-I), fue del 57,3%.

En cuanto a la afectación nodal, la distribución fue la siguiente: ypN0 79%, ypN1a 6,6%, ypN1b 7,5%, ypN1c 0,6%, ypN2a 3,3%, e ypN2b 3,0%. Si los clasificamos en función de afectación o no ganglionar el 79% presentó ypN0.

4.1.1.5.3. DESCENSO DE ESTADIFICACIÓN “DOWNSTAGING”

Del total de pacientes analizados, el 60% presentó un descenso en el estadio patológico “T” inferior al inicial establecido por las pruebas de imagen y en la afectación ganglionar “N” del 53%.

		ypT0	ypT1	ypT2	ypT3	ypT4	Total
cT2	Nº pac % c T	3 18,8%	1 6,3%	9 56,3%	3 18,8%	0 0,0%	16 100,0%
cT3	Nº pac % c T	32 12,4%	19 7,3%	99 38,2%	99 38,2%	10 3,9%	259 100,0%
cT4	Nº pac % c T	0 0,0%	6 11,1%	19 35,2%	18 33,3%	11 20,4%	54 100,0%
Total	Nº pac % c T	35 10,6%	26 7,9%	127 38,6%	120 36,5%	21 6,4%	329 100,0%

Tabla 17: Relación entre estadio clínico mural inicial (cT) y su estadio patológico (ypT) tras neoadyuvancia.

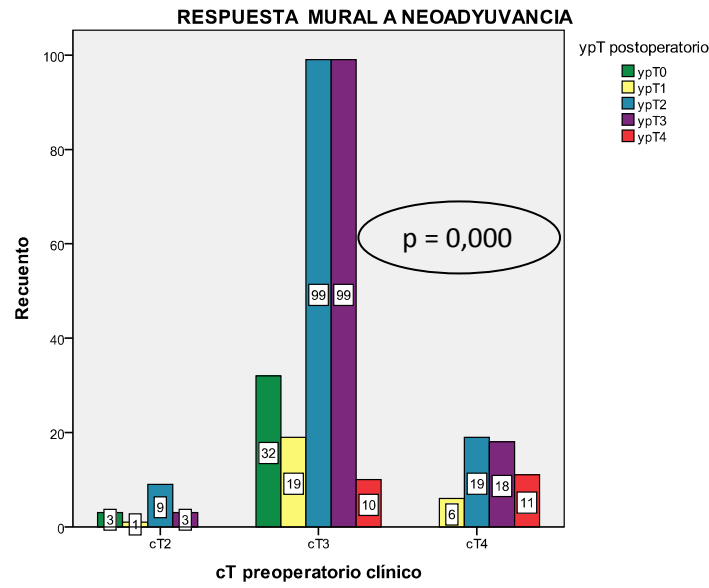


Figura 23: Representación gráfica de la tabla 17.

		ypN0	ypN+	Total
cN0	Nº pac	83	7	90
	% cT	92,2%	7,8%	100,0%
cN+	Nº pac	170	61	231
	% cT	73,6%	26,4%	100,0%
Total	Nº pac	253	68	321
	% cT	78,8%	21,2%	100,0%

Tabla 18: Relación entre estadio clínico ganglionar inicial (cN) y su estadio patológico (ypN) tras neoadyuvancia.

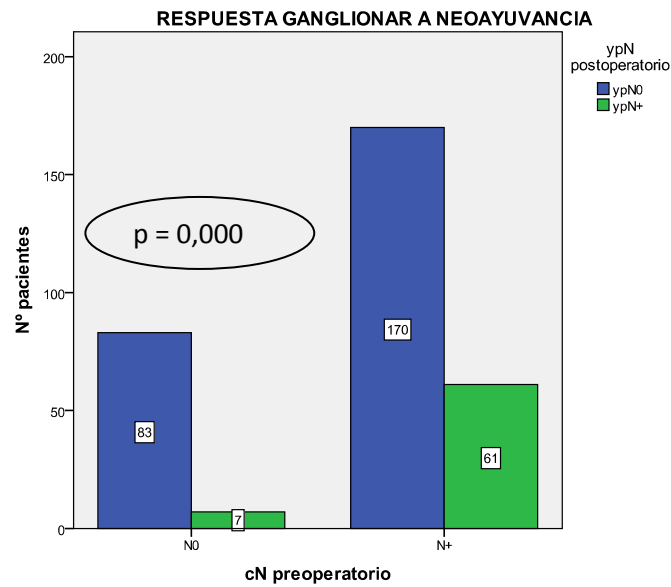


Figura 24: Representación gráfica de la tabla 18.

4.1.1.6. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

El 72,5% de los casos (243 pacientes) recibieron quimioterapia adyuvante después del procedimiento quirúrgico, en casi la mitad (49,4%) se les administró el esquema de la Clínica Mayo (5FU 425 mg/m², LV 20 mg/m² en bolus IV, los días 1-5, repetido cada 21 días). Un porcentaje importante (42,4%) recibió FOLFOX, en torno al 5,3% recibieron Capecitabina y en torno al 1% FOLFIRI (0,8%) y XELOX (1,2%). La media de ciclos administrados fue de 5,18, con un rango amplio entre 1-12 en función de la tolerancia y toxicidad experimentada por el paciente.

En el 27,5% de los pacientes no se administró la adyuvancia por diversos motivos: comorbilidad severa, negativa del paciente o criterio individualizado: decisión colegiada en Comité de tumores o del especialista responsable de oncología médica.

4.1.1.7. SUPERVIVENCIA

Con una mediana de seguimiento para la serie de 71,16 meses (rango 4-205 meses) se han identificado 91 eventos de reactivación oncológica (27,2%). Del total de recurrencias, 9 correspondieron a recidivas locales únicas 9,9%, mixtas 16,5% y sistémicas 73,6%. De los pacientes con recaída mixta (15), en 10 de los casos fue simultánea la recaída local y a distancia (sincrónica, 66,7%) en 5 pacientes en un momento diferente del curso evolutivo de la enfermedad (metacrónica, 33,3%).

Por consiguiente, la tasa de recaída local global (24 pacientes) fue del 7,2%. En cuanto a su localización fue la siguiente: presacro 45,8%, anastomosis 33,3%, vagina 12,5%, uretra 4,2% y pared pélvica en 4,2%. El 54,2% de los pacientes con progresión local presentaron síntomas, siendo el dolor el más síntoma más frecuente (53,8%), seguido de hemorragia (30,8%) y fístula (7,7%).

En el 75% de los casos, se confirmó la recaída local con biopsia (18 pacientes); y en dieciséis de estos pacientes además se emplearon pruebas de imagen. La técnica que se empleó con mayor frecuencia fue el TAC en el 31,8%, seguido del PET/TAC (27,3%, disponible desde 2008) y de la RMN (22,7%), respectivamente.

En el 95,8% de los pacientes con recaída local se realizó tratamiento de rescate, siendo con intención radical en el 34,8%, alcanzaron una respuesta completa en el 8,7% del total de pacientes rescatados (2/23). Siete de los pacientes recayeron exclusivamente a nivel local (30,4%) y en el 60,9% la recidiva local fue sincrónica a enfermedad metastásica a distancia.

La tasa de metástasis a distancia fue del 24,5% (82 pacientes) para toda la serie. Si se analiza el patrón de diseminación, se distinguen dos grupos de pacientes. En 26 pacientes se detectó una diseminación generalizada multiorgánica simultánea (metástasis múltiples o multitópicas) más frecuentemente con secundarismo en pulmón, hígado u otras localizaciones menos frecuentes como hueso, cerebro, peritoneo, etc. El resto presentaron una distribución monotópica, es decir, metástasis a nivel de un solo órgano o estructura en el momento de la progresión, con la siguiente distribución: pulmón en 30 pacientes (36,6%), hígado en 14 pacientes (17,1%), cerebro en 1 paciente (1,2%), hueso en 2 pacientes (2,4%) y ganglionares en 9 pacientes (11%).

4.1.1.8. TIEMPO A LA PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA

En el periodo de seguimiento (205 meses), se produjeron un total de 119 muertes (35,5%) de las cuales 69 fueron debidas a progresión de cáncer de recto, es decir, muerte específica por cáncer (MCE, 58%) y el 42% de los éxitos fueron debidos a causas no oncológicas (MSE).

La supervivencia global actuarial a 5 y 15 años del total de la serie fue del 75,3% y 47,6%, respectivamente.

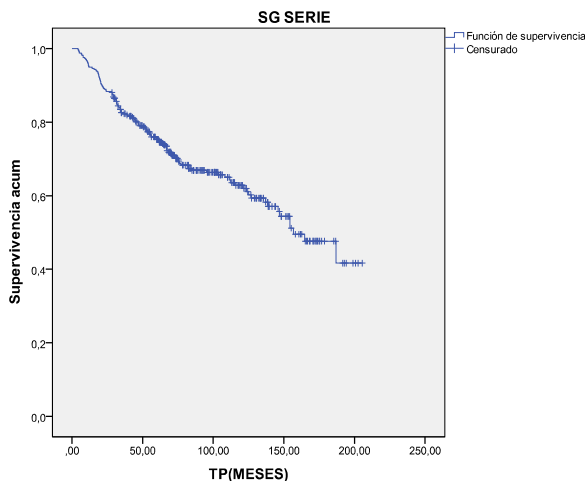


Figura 25: Supervivencia global actuarial en la serie clínica total (335 pacientes, 1995-2012).

4.1.1.8.1. EFECTO DE LA RESPUESTA: DOWNSTAGING T Y N

El impacto de la infraestadificación de la extensión tumoral (ypT) en las curvas de supervivencia global muestra una asociación favorable significativa (57,6% vs 69,2%; $p = 0,016$) en los pacientes que experimentaban una infraestadificación T tras la administración de tratamiento neoadyuvante con

QT-RT. Dicha diferencia es de mayor relevancia y significación en el caso de la infraestadificación intra-mural (55,6% vs 73,5%; $p = 0,007$).

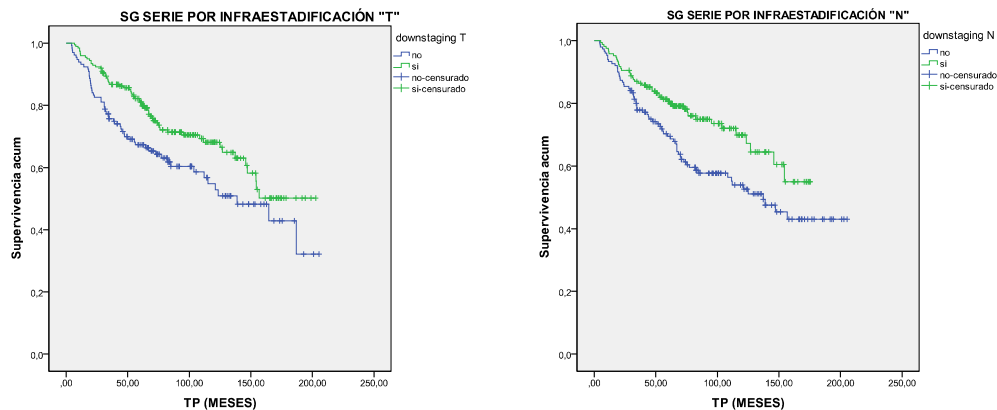


Figura 26: Supervivencia global de la serie atendiendo a infraestadificación “T” y “N”.

4.1.1.8.2. EFECTO DE LA RESPUESTA: DOWNSTAGING TRG

La supervivencia global atendiendo a los grados de regresión tumoral tras la neoadyuvancia, se observan diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,001$) según cada categoría descrita.

El análisis estratificado en categorías de respondedores (TRG 3-4) y resistentes (TRG 0-2) muestra diferencia significativa asociada a impacto de valor pronóstico ($p = 0,020$). El efecto se observa también si no se agrupan las categorías (individualmente estudiadas) ($p = 0,001$).

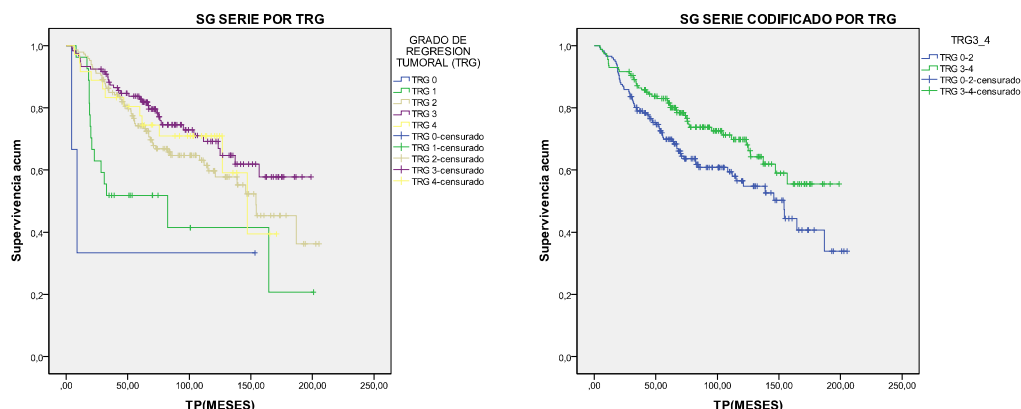


Figura 27: Supervivencia global agrupada por grado de regresión.

4.1.1.8.3. EFECTO DE LA INTENSIDAD NEOADYUVANTE: OXALIPLATINO DE INDUCCIÓN

Los pacientes subclasificados atendiendo a la inclusión en la neoadyuvancia de inducción con Oxaliplatino sistémico (FOLFOX-4 x2), tienen curvas de supervivencia que se separan observando un beneficio en los pacientes que recibieron dicho agente quimioterápico en inducción ($p = 0,004$).

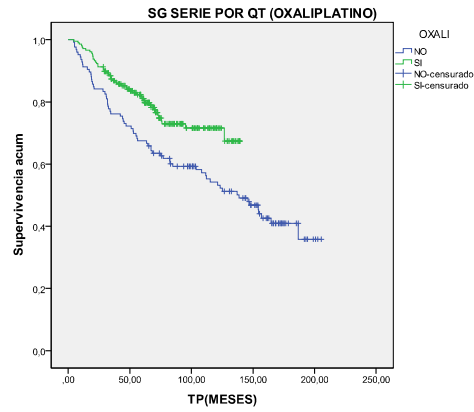


Figura 28: Supervivencia global agrupada por Oxaliplatino neoadyuvante de inducción.

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) actuarial a 5 y 15 años fue de 72,1% y 68,1%, respectivamente. Al igual que con la supervivencia global (SG), se objetivó diferencias estadísticamente significativas entre los grados de regresión en cuanto a SLE mediante test de Log-rank ($p = 0,000$).

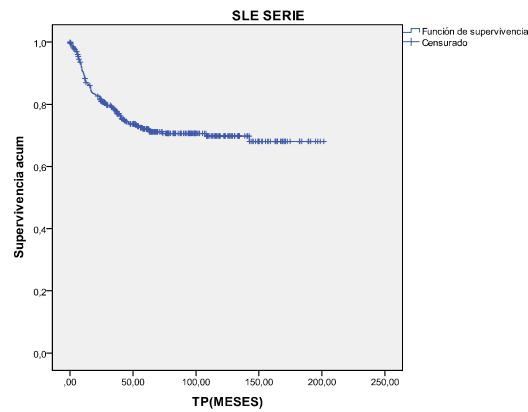


Figura 29: Supervivencia libre de enfermedad global.

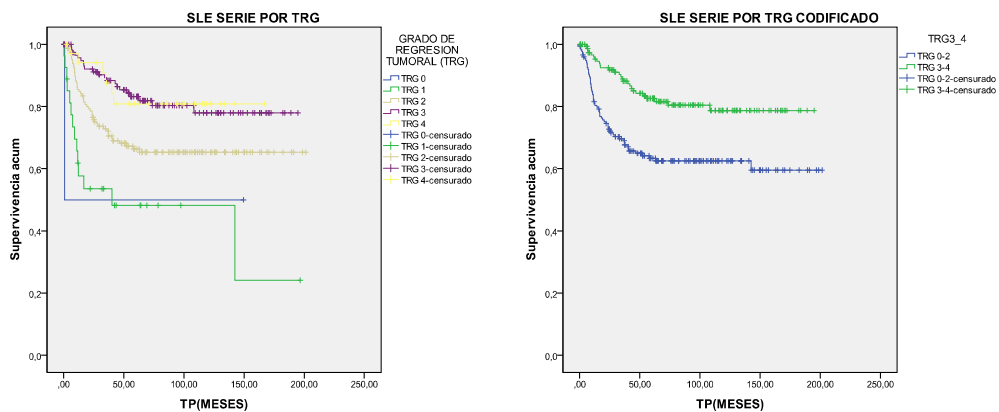


Figura 30: Supervivencia libre de enfermedad global y agrupada por grado de regresión.

De forma similar dichas diferencias fueron reseñables en cuanto a la consecución de infraestadificación tumoral (59,1% vs 81,8%; $p = 0,000$) y mural (66,2% vs 78,1%; $p = 0,006$) tras el tratamiento preoperatorio.

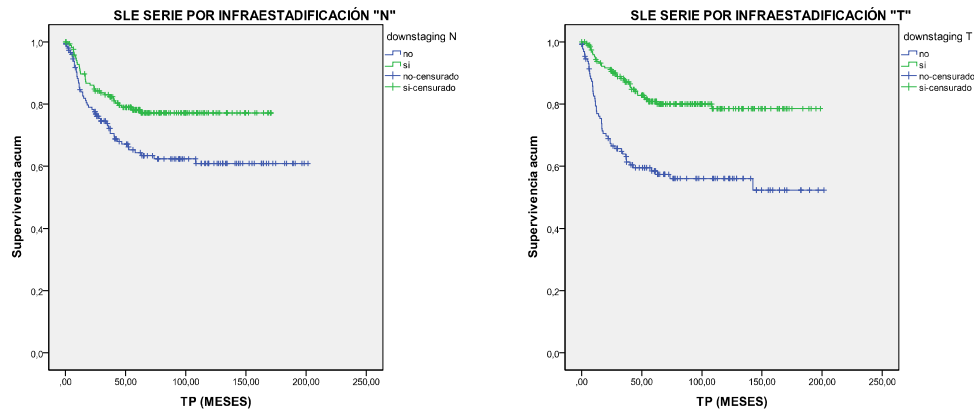


Figura 31: Supervivencia libre de enfermedad agrupada por infraestadificación “T” y “N”.

En contraposición, no se observaron diferencias significativas en cuanto al empleo o no de Oxaliplatino en la supervivencia libre de enfermedad (70,6% vs 74,4%; $p = 0,606$).

La supervivencia libre de recidiva local (SLRL) actuarial fue de 92,4%. No se observaron diferencias relevantes si se analizaban por grado de regresión ($p = 0,200$), pero sí se observó una evolución significativa cuando se agrupaban (89,8% vs 96,2%; $p = 0,021$). La adicción de Oxaliplatino ($p = 0,793$) no alteró el riesgo local de recidiva.

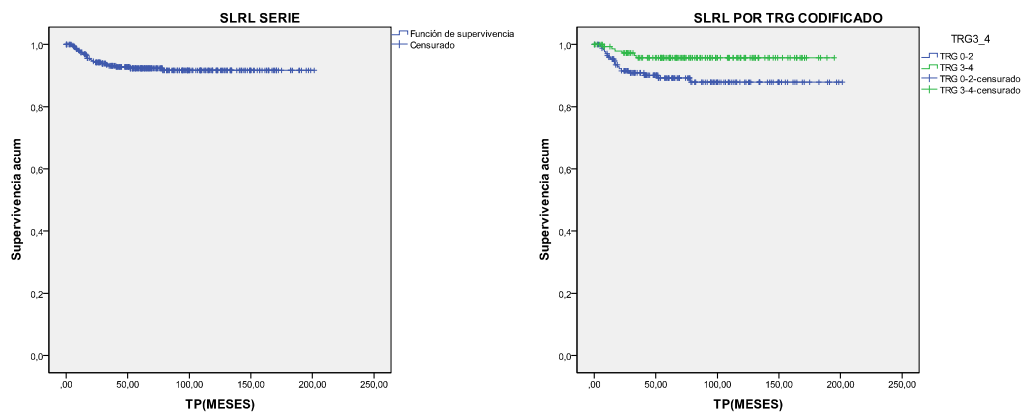


Figura 32: Supervivencia libre de recaída local global y agrupada por TRG.

4.1.1.9. ESTADO ACTUAL

En el momento del análisis, con una mediana de seguimiento 71,16 meses, un total de 216 pacientes se encuentran vivos, de los cuales 214 no tienen enfermedad oncológica activa (VSE). Sólo el 20,6% de pacientes han fallecido por progresión o persistencia de cáncer de recto no controlado.

4.1.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO ATENDIENDO AL INTERVALO QUIRÚRGICO

4.1.2.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS GRUPOS

En un análisis exploratorio, se evaluó el intervalo entre el fin de la neoadyuvancia y la cirugía, en cinco intervalos: 0-28 días; 29-42 días; 43-56 días; 57-70 días y por último de 71 días en adelante. Se observó que tanto el tramo de 29-42 días (43,3%) y el de 43-56 días (44,8%) eran los grupos donde mayor número de pacientes estaban incluidos. La mediana se encontraba en 44 días. Se estimó evaluar definitivamente los eventos evolutivos en pacientes agrupados según intervalo inferior (0-41 días) e igual o mayor de 6 semanas (42-148 días).

La distribución por sexo, se observó una mayor proporción de mujeres (45,2%) en el grupo de cirugía diferida, y dicha diferencia es improbable que sea explicada por el azar ($p = 0,031$). La mediana de edad de ambos grupos fue similar, en torno a 63 años.

En el grupo de mayor intervalo quirúrgico se observa mayor proporción de tumores de tercio inferior (30,9% vs 36,2%), pero la diferencia puede ser debida al azar.

En términos generales, se observa mayor proporción de pacientes en los que se realiza RMN ($p = 0,054$) y ecografía endorrectal ($p = 0,291$), como prueba de estadificación para determinar la profundidad de afectación tumoral en el grupo de mayor demora quirúrgica; pero es muy probable que el azar explique dicha diferencia. Existió una limitación temporal de la disponibilidad del recurso RMN (2001). Tampoco se objetivan diferencias reseñables en cuanto a la técnica que define la afectación ganglionar.

En un subanálisis, que atiende a la fecha en la que recibieron el tratamiento (1992 - Diciembre 2003 vs Enero 2004 - actualidad), se observa una mayor proporción de pacientes en los que se lleva a cabo RMN (1,3% vs 56,3%; $p = 0,000$) como prueba definitiva de la afectación mural. En cuanto a la

definición ganglionar existía una proporción significativamente superior de RMN (1,3% vs 52,9%) y PET (0% vs 1,7%) a favor del grupo más actual.

La distribución de los estadios clínicos difiere entre los grupos, apreciándose mayor proporción de estadios cT4 en el de cirugía tardía, pero no es significativa la diferencia.

Se observa una mayor proporción de sospecha de afectación ganglionar clínica al diagnóstico en mayor intervalo quirúrgico (64,1% vs 76,6%; $p = 0,017$), y es probable que tenga relación con criterios clínicos adoptados proactivamente (búsqueda radiológica más activa y uso de la resonancia magnética).

Con respecto al agente quimioterápico empleado durante la neoadyuvancia, se observa un mayor proporción de pacientes que reciben Oxaliplatino de inducción (48,9% vs 71,2%); y esta diferencia es improbable que sea debida al azar. Al igual que la dosis de radioterapia externa recibida durante el tratamiento ($p = 0,009$).

Al igual que el subanálisis previo, existe una mayor proporción de pacientes que reciben inducción con Oxaliplatino en el grupo más reciente (36,9% vs 84,7%; $p = 0,000$). Sólo los pacientes pertenecientes al grupo más veterano recibieron 5FU en infusión continua (práctica institucional inicial que evolucionó a sustitución por pirimidinas orales).

En cuanto a la dosis total acumulativa de radioterapia recibida durante la concomitancia, se objetiva una proporción superior de pacientes que reciben una dosis inferior a 50,4 Gy (27% vs 8,5%; $p = 0,000$) en el grupo más antiguo atendiendo al año en el que recibieron el tratamiento.

Característica	Grupo A (0-41 días) n:136	Grupo B (42-resto días) n:199	p
N = 335	136 (40,6%)	199 (59,4%)	
Sexo			
Hombre	91 (66,9%)	109 (54,8%)	0,031*
Mujer	45 (33,1%)	90 (45,2%)	
Edad (mediana)	65,50	66	0,865
Tiempo cirugía (mediana)	37	48	0,000*
Localización cm (mediana)	7,0	7,0	0,568
Inferior	42 (30,9%)	72 (36,2%)	0,293
Medio	75 (55,1%)	109 (54,8%)	
Superior	19 (14%)	18 (9%)	
Prueba dx T			
Eco	86 (63,2%)	137 (68,8%)	0,291
TAC	87 (64%)	115 (57,8%)	0,306
RMN	33 (24,3%)	68 (34,2%)	0,054
Prueba dx N			
Ultrasonidos	48 (36,6%)	69 (35,9%)	0,367
TAC	50 (38,2%)	59 (30,7%)	
RMN	32 (24,4%)	62 (32,3%)	
TAC-PET	1 (0,8%)	2 (1%)	
Estadio clínico T			
cT2	4 (3%)	12 (6,2%)	0,233
cT3	112 (83%)	147 (75,8%)	
cT4	19 (14,1%)	35 (18%)	
Estadio clínico N			
cN0	47 (35,9%)	45 (23,4%)	0,017*
cN+	84 (64,1%)	147 (76,6%)	
Tipo QT			
5FU ic	27 (20%)	11 (5,6%)	0,000*
Tegafur	41 (30,4%)	42 (21,2%)	
Oxaliplatino-Tegafur	66 (48,9%)	141 (71,2%)	
Otros	1 (0,7%)	1 (0,5%)	
Oxaliplatino			
Sí	66 (48,9%)	141 (71,2%)	0,000*
No	69 (51,1%)	57 (28,8%)	
Tegafur completo			
Sí	89 (82,4%)	141 (77%)	0,300
No	19 (17,6%)	42 (23%)	
Dosis RT			
< 45 Gy	1 (0,7%)	12 (6%)	0,009*
45 Gy	24 (17,6%)	21 (10,6%)	
50,4 Gy	111 (81,6%)	166 (83,4%)	

Tabla 19: Características demográficas y clínico-terapéuticas de los grupos atendiendo al intervalo.

Las variables que no siguen una distribución normal, se expresan con medianas o percentiles y las que sí lo siguen como medias y desviación estándar.

* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) con el grupo.

4.1.2.2. TOXICIDAD DERIVADA DE LA NEOADYUVANCIA

La incidencia y severidad de la toxicidad registrada durante el segmento de tratamiento preoperatorio, no identifica diferencias relevantes entre ambos grupos.

Característica	Grupo A (0-41 días) n:136	Grupo B (42-resto días) n:199	p
Dermatitis			
G0	90 (70,9%)	139 (70,9%)	0,557
G1	11 (8,7%)	9 (4,6%)	
G2	12 (9,4%)	21 (10,7%)	
G3	14 (35%)	26 (65%)	
G4	0 (0%)	1 (0,5%)	
Cistitis			
G0	101 (79,5%)	151 (77%)	0,056
G1	13 (10,2%)	30 (15,3%)	
G2	9 (7,1%)	15 (7,7%)	
G3	47 (3,1%)	0 (0%)	
Enteritis			
G0	98 (77,2%)	137 (69,5%)	0,203
G1	9 (7,1%)	15 (7,6%)	
G2	13 (10,2%)	18 (9,1%)	
G3	6 (4,7%)	24 (12,2%)	
G4	1 (0,8%)	3 (1,5%)	

Tabla 20: Valoración de toxicidad durante neoadyuvancia.

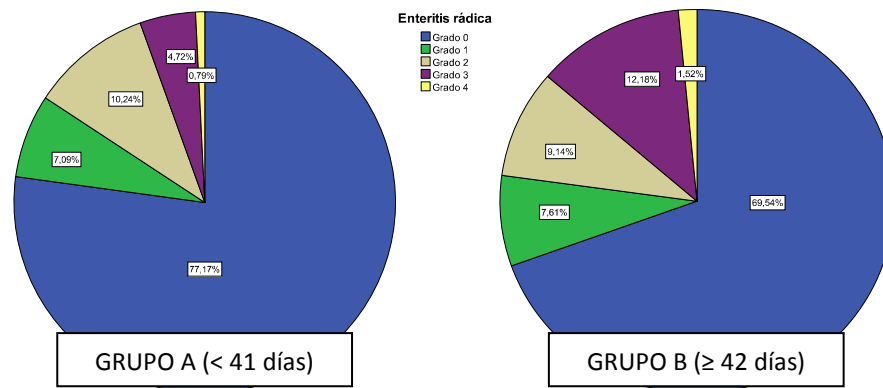


Figura 33: Toxicidad intestinal representada en gráfico de sectores.

4.1.2.3. CIRUGÍA Y COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Las siguientes tablas (21, 22 y 23) muestran la distribución entre los dos grupos atendiendo a las variables de interés quirúrgico.

En cuanto a la técnica quirúrgica, hay mayor proporción de resecciones anteriores bajas y ultrabajas en el grupo de más de 42 días de intervalo, comprobándose que existe mayor proporción de tumores de tercio inferior. La proporción de cirugía preservadora de esf ncter en conjunto es mayor, aunque la diferencia no es significativa (64% vs 68,3%; $p = 0,405$).

Una vez analizada la resección quirúrgica, se observó una mayor proporción de resecciones con enfermedad residual microscópica (R1) en el segundo grupo, pero con diferencias que pueden ser debidas al azar.

Se observó un porcentaje duplicado de estomas transitorios (26,8% vs 40,9%) en cirugía con intervalo prolongado. La misma diferencia se mostró (15,3% vs 51,7%; $p = 0,000$) a favor del grupo intervenido más recientemente.

Ciento dos pacientes presentaron algún tipo de complicación quirúrgica que requirió tratamiento activo. Las complicaciones más habituales fueron la infección postoperatoria (44,4% vs 39,4%), íleo/obstrucción (11,1% vs 13,6%), fístula (5,6% vs 16,7%) y dehiscencia (5,6% vs 9,1%); pero las diferencias no fueron significativas entre ambos grupos ($p = 0,510$). Se registró mayor porcentaje de complicaciones que se resolvieron con tratamiento conservador en el intervalo quirúrgico más corto.

No se observó diferencias significativas en cuanto la estancia hospitalaria en relación al intervalo de espera quirúrgica (9,50 vs 10 días; $p = 0,397$).

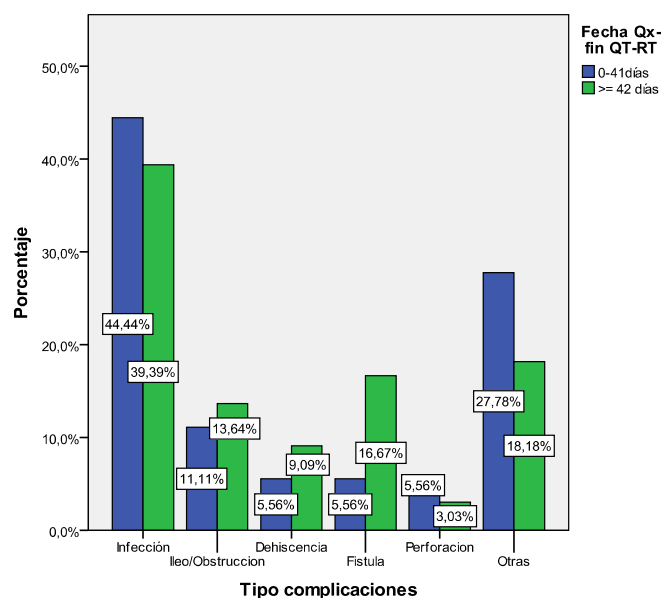


Figura 34: Porcentaje de complicaciones quirúrgicas por grupos.

Característica	Grupo A (0-41 días) n:136	Grupo B (42-resto días) n:199	p
Técnica qx			
AAP	49 (36%)	63 (31,7%)	0,037*
RA	29 (21,3%)	26 (13,1%)	
RAB	41 (30,1%)	82 (41,2%)	
RAuB	15 (11%)	28 (14,1%)	
Otros	2 (1,5%)	0 (0%)	
Preservación esfínter			
No	49 (36%)	63 (31,7%)	0,405
Sí	87 (64%)	136 (68,3%)	
Laparoscopia			
Sí	15 (11%)	29 (14,6%)	0,346
No	121 (89%)	170 (85,4%)	
TME			
No	27 (39,1%)	38 (36,2%)	0,695
Sí	42 (60,9%)	67 (63,8%)	
Colocación estoma			
No	28 (22%)	40 (20,7%)	0,026*
Sí definitivo	65 (51,2%)	74 (38,3%)	
Sí transitoria	34 (26,8%)	79 (40,9%)	

Tabla 21: Datos quirúrgicos y tiempo de intervalo.

* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) con el grupo.

Característica	Grupo A (0-41 días) n:136	Grupo B (42-resto días) n:199	p
Grado histológico			
G1	48 (36,9%)	48 (25,4%)	0,059
G2	74 (56,9%)	132 (69,8%)	
G3	8 (6,2%)	9 (4,8%)	
Bordes qx libres			
R0	135 (99,3%)	192 (96,5%)	0,149
R1	1 (0,7%)	7 (3,5%)	
Resección mesorrecto			
Incompleta	5 (7,2%)	6 (5,7%)	0,813
Casi completa	10 (14,5%)	21 (20%)	
Completa	32 (46,4%)	46 (43,8%)	
No valorable	22 (31,9%)	32 (30,5%)	
Invasión			
Perineural	29 (34,1%)	31 (51,7%)	0,227
Perivascular	20 (23%)	27 (23,1%)	0,988

Tabla 22: Datos anatomopatológicos y tiempo de intervalo.

Característica	Grupo A (0-41 días) n:136	Grupo B (42-resto días) n:199	p
Complicaciones qx			
No	90 (71,4%)	126 (65,6%)	0,278
Sí	36 (28,6%)	66 (34,4%)	
Tipo complicaciones			
Infección	16 (44,4%)	26 (39,4%)	0,510
Obstrucción/íleo	4 (11,1%)	9 (13,6%)	
Dehiscencia	2 (5,6%)	6 (9,1%)	
Fístula	2 (5,6%)	11 (16,7%)	
Perforación	2 (5,6%)	2 (3%)	
Otras	10 (27,8%)	12 (18,2%)	
Tratamiento complicaciones qx			
Conservador	20 (55,6%)	33 (50%)	0,591
Quirúrgico	16 (44,4%)	33 (50%)	
Estancia hospitalaria (mediana)	9,50 (rango 3-110)	10 (rango 3-129)	0,397

Tabla 23: Datos anatomopatológicos y tiempo de intervalo.

4.1.2.4. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

La dosis de irradiación administrada como sobreimpresión durante el procedimiento quirúrgico no presentó diferencias entre ambos grupos ($p = 0,853$).

Característica	Grupo A (0-41 días) n:136	Grupo B (42-resto días) n:199	p
Dosis IORT			
10 Gy	38 (27,9%)	54 (27,3%)	0,853
12,5 Gy	95 (69,9%)	141 (71,2%)	
15 Gy	3 (2,2%)	3 (1,5%)	
Tamaño aplicador (cm)			
5 cm	46 (33,8%)	45 (22,7%)	0,005*
6 cm	43 (31,6%)	86 (43,4%)	
7 cm	33 (24,3%)	60 (30,3%)	
8 cm	13 (9,6%)	7 (3,5%)	
9 cm	1 (0,7%)	0 (0%)	
Energía de los electrones (MeV)			
6 MeV	2 (1,5%)	1 (0,5%)	0,650
8 MeV	9 (6,6%)	8 (4%)	
10 MeV	27 (19,9%)	37 (18,7%)	
12 MeV	43 (31,6%)	69 (34,8%)	
15 MeV	45 (33,1%)	73 (36,9%)	
18 MeV	136 (7,4%)	198 (5,1%)	

Tabla 24: Dosis de radioterapia intraoperatorios.

* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) con el grupo.

4.1.2.5. VALORACIÓN DE RESPUESTA

4.1.2.5.1. ANÁLISIS DE GRADO DE REGRESIÓN TUMORAL

La distribución de los niveles de la escala de regresión tumoral no fue significativo entre los dos conjuntos de pacientes, presentando un porcentaje similar de casos con ausencia o mínima respuesta

(TRG 0-2; 59% vs 49,2%) y de respondedores parciales-completos (TRG 3-4; 41% vs 50,8%). A pesar de que haya una mayor proporción de respondedores en el grupo de cirugía diferida, dicha diferencia no es significativa. Esto podría hacernos pensar que la respuesta al tratamiento neoadyuvante es intrínseca a las características del tumor y no al tiempo de espera quirúrgico.

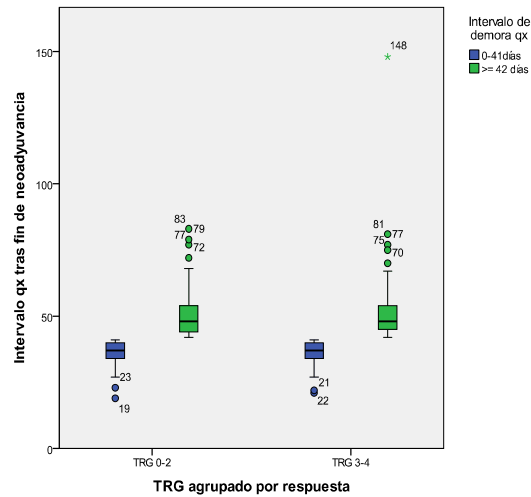


Figura 35: Distribución del grado de regresión por intervalo quirúrgico.

Si valoramos la respuesta atendiendo exclusivamente a la diferencia entre el tamaño previo a la neoadyuvancia y el residuo tumoral postquirúrgico (descenso de tamaño o downsizing), se objetiva una diferencia significativamente superior en el grupo con intervalo quirúrgico prolongado ($p = 0,006$). Esta diferencia se mantiene, si categorizamos la variable en menos de 30 mm ($p = 0,012$).

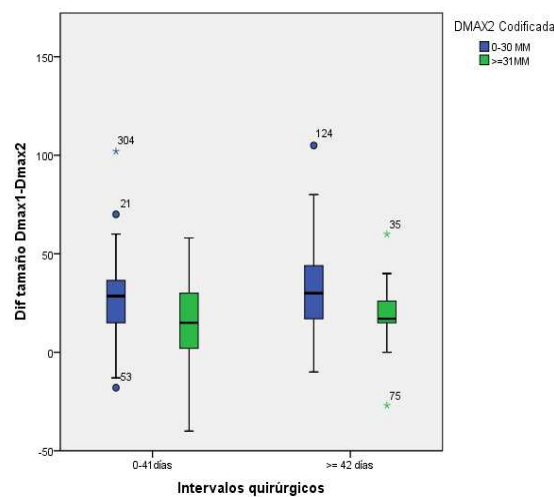


Figura 36: Distribución del residuo tumoral medido en la muestra quirúrgica.

4.1.2.5.2. ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA

Si valoramos el estadio patológico en cuanto a la extensión de la infiltración mural tumoral post-neoadyuvancia, se objetiva una mayor proporción ypT0-2 en el grupo de mayor intervalo quirúrgico (50,7% vs 61,8%).

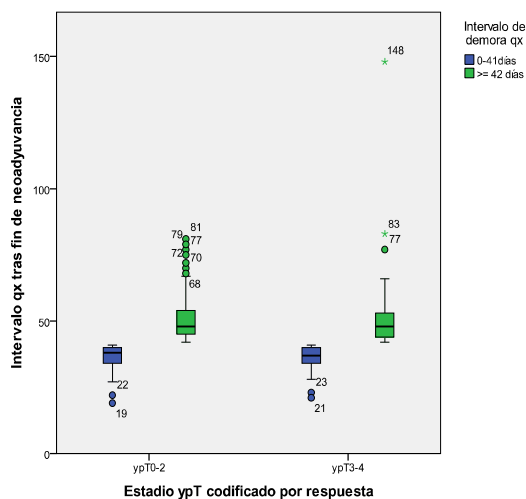


Figura 37: Distribución del estadio patológico tras neoadyuvancia atendiendo a intervalo quirúrgico.

La diferencia puede no ser consecuencia del azar ($p = 0,044$). Si se evalúa exclusivamente en el subgrupo ypT0-1 la diferencia sigue existiendo (14,7% vs 22,1%; $p = 0,090$), al igual que en ypT0 (8,8% vs 12,1%; $p = 0,348$) pero no tiene porqué ser debido a un intervalo quirúrgico más prolongado.

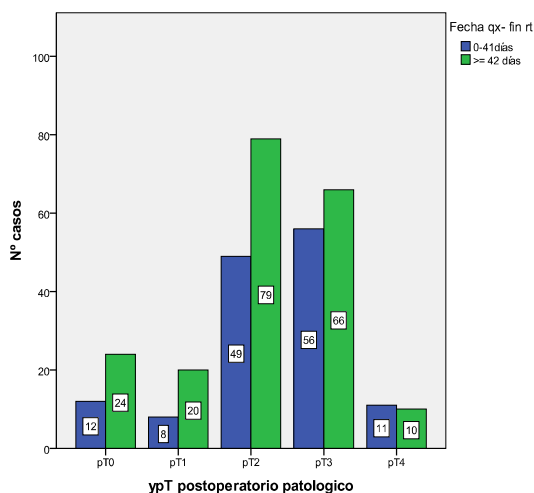


Figura 38: Estadios patológicos agrupados por intervalo quirúrgico.

Con respecto, a la infiltración ganglionar hay una mayor proporción de ypN0 (77,9% vs 79,7%), pero no es explicable por el efecto de intervalo. La media de ganglios aislados en la muestra quirúrgica fue muy similar en ambos grupos ($5,51 \pm 4,601$ en el grupo A y de $6,16 \pm 4,462$ en el B).

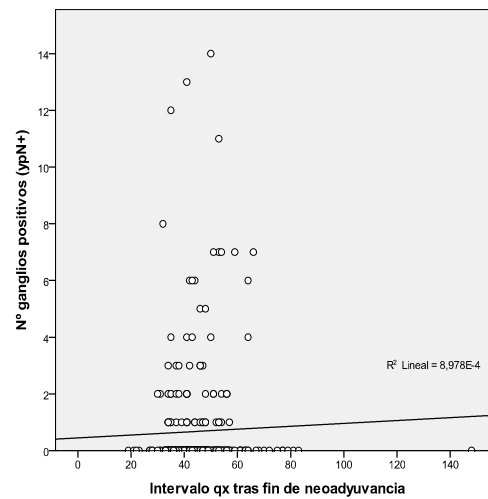


Figura 39: Correlación débil (0,030) entre número de ganglios aislados e intervalo operatorio.

Característica	Grupo A (0-41 días) n:136	Grupo B (42-resto días) n:199	p
TRG			
TRG 0	2 (1,5%)	1 (0,5%)	0,413
TRG 1	11 (8,2%)	16 (8%)	
TRG 2	66 (49,3%)	81 (40,7%)	
TRG 3	43 (32,1%)	77 (38,7%)	
TRG 4	12 (9%)	24 (12,1%)	
TRG codificado			
TRG 0-2	79 (59%)	98 (49,2%)	0,082
TRG 3-4	55 (41%)	101 (50,8%)	
ypT postoperatorio			
ypT0	12 (8,8%)	24 (12,1%)	0,250
ypT1	8 (5,9%)	20 (10,1%)	
ypT2	49 (36%)	79 (39,7%)	
ypT3	56 (41,2%)	66 (33,2%)	
ypT4	11 (8,1%)	10 (5%)	
ypT0-1			
Sí	20 (14,7%)	44 (22,1%)	0,090
No	116 (85,3%)	155 (77,9%)	
ypT0-2			
Sí	69 (50,7%)	123 (61,8%)	0,044*
No	67 (49,3%)	76 (38,2%)	
ypT0			
Sí	12 (8,8%)	24 (12,1%)	0,348
No	124 (91,2%)	175 (87,9%)	
Tamaño residuo tumoral			
0-30 mm	91 (74,6%)	165 (85,9%)	0,012*
> 30 mm	31 (25,4%)	27 (14,1%)	
ypN postoperatorio			
ypN0	106 (77,9%)	157 (79,7%)	0,699
ypN+	30 (22,1%)	40 (20,3%)	
ypN postop			
ypN0	106 (77,9%)	156 (79,6%)	0,099
ypN1	25 (18,4%)	24 (12,2%)	
ypN2	5 (3,7%)	16 (8,2%)	
Infraestadificación T			
Sí	74 (54,8%)	124 (63,6%)	0,110
No	61 (45,2%)	71 (36,4%)	
Infraestadificación N			
Sí	60 (45,8%)	110 (57,9%)	0,033*
No	71 (54,2%)	80 (42,1%)	
Respuesta al tratamiento			
RC	12 (8,8%)	25 (12,6%)	0,221
RP	121 (89%)	173 (86,9%)	
EE	3 (2,2%)	1 (0,5%)	
Diferencia tamaño pre-post (media SD)	23,22 (20,210)	29,98 (19,089)	0,006*
Numero ganglios (media SD)	5,51 (4,601)	6,16 (4,462)	0,222
Estancia hospitalaria (mediana)	9,50 (rango 3-110)	10 (rango 3-129)	0,397

Tabla 25: Respuesta post-neoadyuvante y datos patológicos.

* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) con el grupo.

4.1.2.6. DESCENSO DE ESTADIFICACIÓN “DOWNSTAGING”

Del total de pacientes analizados, 198 presentaron un estadio patológico “T” inferior al clínico inicial, sin presentar diferencias significativas entre los grupos de estudio (54,8% vs 63,6%; $p = 0,110$). En

cuanto a la infraestadificación ganglionar, la diferencia de proporciones observada es estadísticamente significativa y relacionable con el efecto de la prolongación del intervalo (45,8% vs 57,9%; $p = 0,033$).

4.1.2.7. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

La proporción de pacientes que recibió quimioterapia adyuvante en el intervalo largo es superior a la que presenta un intervalo quirúrgico más corto. Dicha diferencia es probable que se haya acontecido por azar (67,6% vs 75,9%; $p = 0,097$). Se objetiva una mayor proporción de esquema basado en Oxaliplatino en el de cirugía diferida (35,9% vs 48,3%; $p = 0,057$).

Característica	Grupo A (0-41 días) n:136	Grupo B (42-resto días) n:199	p
QT			
No	44 (32,4%)	48 (24,1%)	0,097
Sí	92 (67,6%)	151 (75,9%)	

Tabla 26: Quimioterapia adyuvante.

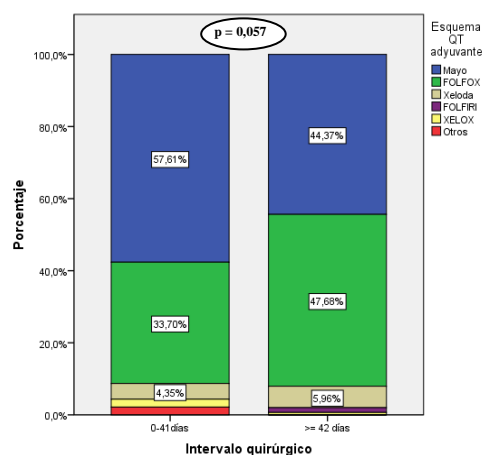


Figura 40: Esquemas empleados en la adyuvancia.

4.1.2.8. PATRONES DE PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA

Con una mediana de seguimiento para la serie de 71 meses (rango 4-205 meses) se han documentado 91 recidivas, no siendo significativas las diferencias entre grupos (30,1% vs 25,1%; $p = 0,310$). Atendiendo al tipo de recidiva (local, sistémica, mixta) y localización no se observan diferencias de incidencia relevante entre ambos grupos ($p = 0,499$).

La técnica empleada para la confirmación de recaída, con mayor proporción fue biopsia y prueba de imagen en la serie de cirugía diferida (53,8% vs 81,8%; $p = 0,463$). La RMN (18,2% vs 27,3%) y el PET-TAC (18,2% vs 36,4%) también se emplearon en mayor proporción para diagnosticar la recidiva.

Se documentó progresión a distancia en 37 pacientes (27,2%) del intervalo de menos de 6 semanas, mientras que la serie con mayor intervalo fue de 45 pacientes (22,6%) ($p = 0,337$).

Característica	Grupo A (0-41 días) n:136	Grupo B (42-resto días) n:199	p
Recidiva			
Sí	41 (30,1%)	50 (25,1%)	0,310
No	95 (69,9%)	149 (74,9%)	
Tipo recidiva			
Local	4 (9,8%)	5 (10%)	0,499
Sistémica	28 (68,3%)	39 (78%)	
Mixta	9 (22%)	6 (12%)	
Recidiva local			
Sí	13 (9,6%)	11 (5,5%)	0,160
No	123 (90,4%)	188 (94,5%)	
Localización RL			
Presacra	7 (53,8%)	4 (36,4%)	0,318
Anastomosis	2 (15,4%)	6 (54,5%)	
Vagina	2 (15,4%)	1 (9,1%)	
Uretra	1 (7,7%)	0 (0%)	
Pared pélvica	1 (7,7%)	0 (0%)	
Método dx q confirma RL			
Biopsia	2 (15,4%)	0 (0%)	0,463
Pruebas de imagen	4 (30,8%)	3 (18,2%)	
Bx-pruebas de imagen	7 (53,8%)	11 (81,8%)	
Pruebas de imagen			
TAC-PET	2 (18,2%)	5 (36,4%)	0,593
RMN	2 (18,2%)	3 (27,3%)	
TAC	5 (45,5%)	4 (18,2%)	
Endoscopia	2 (18,2%)	2 (18,2%)	
Metástasis			
Sí	37 (27,2%)	45 (22,6%)	0,337
No	99 (72,8%)	154 (77,4%)	
Éxito			
Sí	60 (44,1%)	59 (29,6%)	0,007*
No	76 (55,9%)	140 (70,4%)	
Status			
VSE	75 (55,1%)	139 (69,8%)	0,034*
VCE	1 (0,7%)	1 (0,5%)	
MSE	25 (18,4%)	25 (12,6%)	
MCE	35 (25,7%)	34 (17,1%)	

Tabla 27: Parámetros evolutivos por grupos. RL: Recaída Local.
* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) con el grupo.

4.1.2.8.1. TIEMPO A LA PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA

Tras un seguimiento extendido máximo de 205 meses, se observaron diferencias en la proporción de pacientes vivos (55,9% vs 70,4%; $p = 0,007$) a favor de la estrategia de demora quirúrgica.

Del mismo modo, se identifica una diferencia en los pacientes vivos sin enfermedad entre los dos grupos (55,1% vs 69,8%; $p = 0,034$).

El impacto que la demora del tiempo quirúrgico presenta sobre la supervivencia global (55,9% vs 70,4%; $p = 0,014$), no se muestra en supervivencia libre de enfermedad (69,9% vs 74,9%; $p = 0,233$), ni supervivencia libre de recaída local (90,4% vs 94,5%; $p = 0,123$).

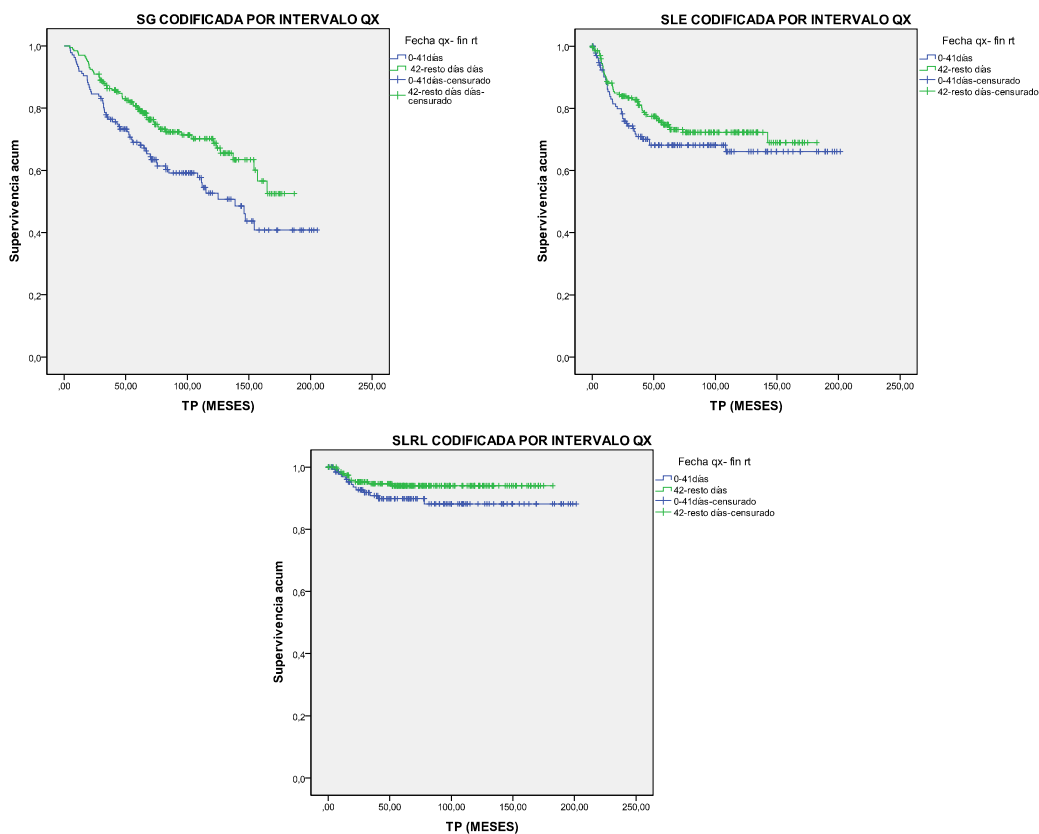


Figura 41: Supervivencia global, libre de enfermedad y de recaída local agrupada por intervalo quirúrgico.

4.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

4.2.1. RESPUESTA TUMORAL

Para evaluar los posibles factores predictivos de respuesta tumoral patológica, se incluyeron en el modelo de regresión logística todas las variables demográficas, clínicas y terapéuticas que pudieran presentar un carácter relevante.

Se valoraron diferentes parámetros de respuesta: el descenso de la estadificación patológica en la categoría T y/o N (Downstaging), el grado de regresión tumoral experimentado por la neoadyuvancia (TRG) y la tasa de respuestas patológicas completas (ypT0).

4.2.1.1. DESCENSO DE LA ESTADIFICACIÓN TUMORAL (DOWNSTAGING T)

ANÁLISIS UNIVARIANTE

Como puede verse en la tabla 28, no se objetivaron diferencias significativas en el descenso de estadificación “T” atendiendo a las principales características pretratamiento con excepción del sexo, distancia (cm) y localización con respecto a margen anal, estadio clínico cT y QT de inducción con Oxaliplatino.

Las mujeres presentaban una odds ratio de 1,633 (1,033-2,581); es decir, asumiendo la odds ratio como estimación del riesgo relativo, la probabilidad de que se produjera infraestadificación tumoral fue casi 1,6 veces superior en las mujeres con respecto a los hombres.

También hay que señalar que el estadio cT4 clínico presenta una odds ratio de 3,071 (1,520-6,028), o lo que es lo mismo, las probabilidades de alcanzar una infraestadificación fue tres veces mayor que en estadios cT2-cT3.

Variables		OR	IC	p
Sexo	Hombre / Mujer	1,633	1,033-2,581	0,036
Edad (años)		1,008	0,989-1,026	0,414
Edad	< 65 / ≥ 65 años	1,164	0,749-1,810	0,500
Cirugía previa	Sí / No	1,018	0,607-1,706	0,946
Distancia margen anal (cm)		0,944	0,882-1,011	0,101
Localización	Inferior			0,148
Medio		0,726	0,444-1,185	0,200
Superior		0,486	0,229-1,034	0,061
	Inf / No inf	0,677	0,422-1,088	0,107
cT preop	T2-T3 / T4	3,071	1,520-6,208	0,002
cN preop	cN0 / cN+	0,758	0,456-1,260	0,286
Grupo QT	5Fu ic			0,429
Tegafur		1,460	0,674-3,166	0,338
Oxaliplatino-Tegafur		1,911	0,951-3,839	0,069
Otros		1,111	0,065-19,094	0,942
	Oxaliplatino Sí / No	0,683	0,434-1,076	0,100
Tegafur	Completo / Incompleto	1,007	0,561-1,808	0,962
Dosis RT	50,4 Gy			0,229
< 45 Gy		1,415	0,425-4,710	0,572
45-50,39 Gy		0,601	0,319-1,133	0,116
Dosis RT	50,4 Gy / < 50,4 Gy	0,722	0,408-1,277	0,263
GH	III / I-II	3,471	1,176-10,245	0,024
Intervalo fin neoadyuvancia-qx	0-28 días			0,463
29-42 días		0,400	0,078-2,049	0,272
43-56 días		0,574	0,112-2,945	0,506
57-70 días		0,667	0,109-4,079	0,661
70-resto días		0,556	0,065-4,755	0,592
Intervalo fin neoadyuvancia-qx	0-41 / 42-resto	1,440	0,921-2,251	0,110
Intervalo fin neoadyuvancia-qx	0-55 / 56-resto	1,716	0,842-3,498	0,137
Año de tratamiento	2004-actual / 1992-2003	0,990	0,637-1,539	0,964

Tabla 28: Análisis univariante mediante regresión logística de los factores predictores de respuesta (infraestadificación T).

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para poder discernir la influencia de las variables se valoraron tanto las estadísticamente significativas como las que mostraban una tendencia a la significación en el análisis univariante.

Se desestimó la edad, la distancia al margen anal y el intervalo quirúrgico (< 6 vs > 6 sm) del modelo definitivo al comprobar que no influía de manera significativa en los resultados. Quedando por tanto dos parámetros (estadio clínico tumoral y grado histológico) con asociación estadística e independientes con las probabilidad de descenso de la estadificación tumoral.

A mayor estadio clínico tumoral (cT4) mayor probabilidad de presentar infraestadificación ya que presentó una OR de 2,984 (IC 1,450-6,139). El grado histológico no indiferenciado presentó una tendencia significativa a presentar una mayor probabilidad de infraestadificación (p = 0,020).

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
cT-codif	1,093	0,368	8,817	1	0,003	2,984	1,450	6,139
Grado3	1,319	0,567	5,418	1	0,020	3,740	1,232	11,367
Constante	-1,020	0,558	3,337	1	0,068	0,361		

Tabla 29: Modelo multivariante final mediante regresión logística (Downstaging T).

Exp (B) es la odds ratio (OR). Test Hosmer y Lemeshow ($p = 0,832$).

4.2.1.2. DESCENSO DE LA ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR (DOWNSTAGING N)

ANÁLISIS UNIVARIANTE

Se observaron diferencias significativas en el sexo, esquema de quimioterapia empleado, Oxaliplatino, dosis de radioterapia, intervalo quirúrgico y el año de tratamiento.

Cabe destacar que el esquema de quimioterapia, el empleo de Oxaliplatino y el año de tratamiento fueron los factores más relevantes del análisis. La probabilidad de infraestadificación ganglionar se disminuye si no se administra Oxaliplatino durante la inducción (OR 0,427; IC 0,268-0,681). Las mujeres presentaron una probabilidad 1,6 veces superior a los hombres de presentar infraestadificación (OR 1,662; IC 1,057-2,614; $p = 0,028$). Los tumores no localizados en tercio distal se asociaron a mayor posibilidad de alcanzar una infraestadificación ganglionar, aunque no significativa (OR 1,378; IC 0,870-2,181). Un grado histológico no indiferenciado tiene una tendencia a presentar una mayor infraestadificación ganglionar, pero no es significativa (OR 1,676; IC 0,621-4,524; $p = 0,308$).

A menor dosis total de radioterapia ($< 50,4$ Gy) se disminuyen en 47,9% las probabilidades de alcanzar una infraestadificación ganglionar.

Por último, un intervalo quirúrgico mayor de 6 semanas presenta una probabilidad de infraestadificación ganglionar 1,6 veces superior a un intervalo quirúrgico menor (OR 1,627; IC 1,039-2,548; $p = 0,033$). Del mismo modo, el grupo tratado hace más tiempo presentó una probabilidad inferior de infraestadificación ganglionar, con una OR 0,470 (IC 0,300-0,734; $p = 0,001$).

Variables		OR	IC	p
Sexo	Hombre / Mujer	1,662	1,057-2,614	0,028
Edad (años)		0,983	0,965-1,001	0,067
Edad	< 65 / ≥ 65 años	0,839	0,540-1,302	0,433
Cirugía previa	Sí / No	1,112	0,662-1,867	0,689
Distancia margen anal (cm)		1,032	0,963-1,105	0,374
Localización	Inferior			0,377
Medio		1,401	0,873-2,248	0,163
Superior		1,249	0,557-2,798	0,589
	Inf / No inf	1,378	0,870-2,181	0,172
cT preop	T2-T3 / T4	1,041	0,568-1,908	0,897
cN preop	cN0 / cN+	4,502E9	0,000	0,996
Grupo QT	5Fu ic			0,002
Tegafur		2,854	1,149-7,090	0,024
Oxaliplatino-Tegafur		4,997	2,155-11,585	0,000
Otros		3,250	0,182-58,062	0,423
	Oxaliplatino Sí / No	0,427	0,268-0,681	0,000
Tegafur	Completo / Incompleto	0,949	0,532-1,693	0,860
Dosis RT	50,4 Gy			0,095
< 45 Gy		0,685	0,224-2,091	0,506
45-50,39 Gy		0,479	0,242-0,950	0,035
Dosis RT	50,4 Gy / < 50,4 Gy	0,524	0,287-0,956	0,035
GH	III / I-II	1,676	0,621-4,524	0,308
Intervalo fin neoadyuvancia-qx	0-28 días			0,124
29-42 días		0,144	0,017-1,231	0,077
43-56 días		0,203	0,024-1,726	0,144
57-70 días		0,313	0,032-3,068	0,318
70-resto días		0,417	0,029-6,064	0,522
Intervalo fin neoadyuvancia-qx	0-41 / 42-resto	1,627	1,039-2,548	0,033
Intervalo fin neoadyuvancia-qx	0-55 / 56-resto	1,172	0,597-2,301	0,645
Año de tratamiento	2004-actual / 1992-2003	0,470	0,300-0,734	0,001

Tabla 30: Análisis univariante mediante regresión logística de los factores predictores de respuesta (infraestadificación N). GH: grado histológico.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

El intervalo quirúrgico se desestimó finalmente del modelo definitivo tras comprobar que no influía en los resultados. Por lo que tanto la administración de Oxaliplatino y la dosis de radioterapia recibida fueron considerados factores pronósticos independientes. Tanto la no administración de quimioterapia de inducción con Oxaliplatino como recibir una dosis menor de 50,4 Gy son factores independientes de obtener una menor infraestadificación, con una $p = 0,001$ y $0,054$, respectivamente. Es decir la no administración del Oxaliplatino disminuye en un 56,4% la probabilidad de infraestadificación.

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Oxaliplatino	-0,830	0,240	12,017	1	0,001	0,436	0,273	0,697
RT codif (< 50,4/50,4 Gy)	-0,603	0,313	3,709	1	0,054	0,547	0,296	1,011
Constante	0,523	0,153	11,739	1	0,001	1,686		

Tabla 31: Modelo multivariante final mediante regresión logística (Downstaging N). Exp (B) es la odds ratio (OR). Test Hosmer y Lemeshow ($p = 0,928$).

4.2.1.3. GRADO DE REGRESIÓN TUMORAL (TRG)

ANÁLISIS UNIVARIANTE

En la siguiente tabla se exponen los resultados obtenidos tras realizar el análisis univariante con los principales parámetros. No se objetivaron diferencias significativas entre los diversos elementos de estudio en predecir una respuesta patológica intensa (TRG 3-4) excepto en el caso del esquema de quimioterapia empleado. El tegafur presenta cuatro veces más probabilidades de presentar una mayor regresión tumoral (OR 4,207) así como el Oxaliplatino (OR 3,009) con respecto a la infusión continua de 5FU.

Variables		OR	IC	p
Sexo	Hombre / Mujer	0,940	0,606-1,457	0,781
Edad (años)		1,007	0,989-1,025	0,425
Edad	< 65 / ≥ 65 años	1,054	0,685-1,622	0,812
Cirugía previa	Sí / No	1,329	0,797-2,215	0,276
Distancia margen anal (cm)		1,000	0,936-1,069	0,998
Localización	Inferior			0,711
Medio		0,822	0,513-1,316	0,414
Superior		0,850	0,403-1,791	0,669
	Inf / No inf	0,826	0,524-1,303	0,412
cT preop	T2-T3 / T4	0,680	0,374-1,234	0,205
cN preop	cN0 / cN+	0,786	0,484-1,279	0,333
Grupo QT	5Fu ic			0,031
Tegafur		4,207	1,772-9,988	0,001
Oxaliplatino-Tegafur		3,009	1,357-6,674	0,007
Otros		3,222	0,183-56,883	0,424
	Oxaliplatino Sí / No	0,884	0,567-1,380	0,589
Tegafur	Completo / Incompleto	0,626	0,352-1,113	0,111
Dosis RT	50,4 Gy			0,939
< 45 Gy		0,956	0,313-2,918	0,937
45-50,39 Gy		0,892	0,473-1,682	0,725
Dosis RT	50,4 Gy / < 50,4 Gy	0,906	0,513-1,601	0,735
GH	III / I-II	1,233	0,457-3,327	0,679
Intervalo fin neoadyuvancia-qx	0-28 días			0,756
29-42 días		1,276	0,294-5,543	0,745
43-56 días		1,623	0,374-7,035	0,518
57-70 días		1,970	0,382-10,166	0,418
70-resto días		1,667	0,227-12,221	0,615
Intervalo fin neoadyuvancia-qx	0-41 / 42-resto	1,480	0,951-2,304	0,082
Intervalo fin neoadyuvancia-qx	0-55 / 56-resto	1,221	0,635-2,349	0,549
Año de tratamiento	2004-actual / 1992-2003	1,129	0,734-1,738	0,581

Tabla 32: Análisis univariante mediante regresión logística de los factores predictivos de respuesta (TRG). GH: grado histológico.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Tras analizar el conjunto de covariables susceptibles de presentar asociación con la variable dependiente, se valoraron 2 parámetros en el modelo predictivo final, pero sólo uno de ellos se consideró factor pronóstico independiente de respuesta microscópica. La estadificación clínica

ganglionar preoperatoria se consideró un factor pronóstico independiente de regresión tumoral. En el caso de QT concomitante completa con tegafur durante el tratamiento se observó una tendencia muy próxima a la significación ($p = 0,058$).

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
N preop	-0,578	0,289	3,993	1	0,046	0,561	0,318	0,989
QT_concom_completa	-0,573	0,303	3,581	1	0,058	0,564	0,312	1,021
Constante	0,617	0,260	5,651	1	0,017	1,070		

Tabla 33: Modelo multivariante final con regresión logística (TRG). Exp(B) es la odds ratio (OR).
Test Hosmer y Lemeshow ($p = 0,480$).

4.2.1.4. RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA (ypT0)

ANÁLISIS UNIVARIANTE

Tras valorar los resultados obtenidos del análisis univariante, no se han reconocido asociaciones significativas entre las variables evaluadas y la tasa de respuesta patológica completa, con excepción del sexo y la distancia al margen anal. La mujer presenta 2,5 veces más probabilidades de respuesta completa en comparación con el hombre (OR 2,587; IC 1,272-5,259). Sin embargo hay variables que muestran tendencia a una mayor esterilización tumoral como la localización distal, la administración de inducción con Oxaliplatino así como el cumplimiento íntegro de la concomitancia con tegafur, el intervalo quirúrgico y el año en el que recibió el tratamiento neoadyuvante.

Otros parámetros, como el estadio clínico preoperatorio, el esquema quimioterápico empleado y la realización del procedimiento quirúrgico, no se asocian de manera significativa con un mayor índice de respuestas patológicas completas.

Variables		OR	IC	p
Sexo	Hombre / Mujer	2,587	1,272-5,259	0,009
Edad (años)		1,007	0,978-1,037	0,658
Edad	< 65 / ≥ 65 años	1,440	0,710-2,922	0,312
Cirugía previa	Sí / No	0,933	0,419-2,079	0,866
Distancia margen anal (cm)		0,891	0,795-0,998	0,045
Localización	Inferior			0,216
Medio		0,543	0,263-1,124	0,100
Superior		0,503	0,139-1,825	0,296
	Inf / No inf	0,537	0,267-1,078	0,080
cT preop	T2-T3 / T4	0,000	0,000	0,997
cN preop	cN0 / cN+	0,951	0,435-2,076	0,899
Grupo QT	5Fu ic			0,618
Tegafur		5,653	0,703-45,481	0,103
Oxaliplatino-Tegafur		4,852	0,636-36,997	0,128
Otros		0,000	0,000	1,000
	Oxaliplatino Sí / No	0,803	0,386-1,668	0,556
Tegafur	Completo / Incompleto	1,608	0,726-3,560	0,242
Dosis RT	50,4 Gy			0,799
< 45 Gy		1,497	0,317-7,078	0,611
45-50,39 Gy		0,803	0,269-2,400	0,695
Dosis RT	50,4 Gy / < 50,4 Gy	0,950	0,376-2,398	0,914
GH	III / I-II	1,896	0,243-14,778	0,541
Intervalo fin neoadyuvancia-qx	0-28 días			0,726
29-42 días		0,632	0,072-5,570	0,679
43-56 días		0,955	0,111-8,214	0,966
57-70 días		1,400	0,133-14,743	0,779
70-resto días		1,000	0,052-19,360	1,000
Intervalo fin neoadyuvancia-qx	0-41 / 42-resto	1,417	0,683-2,941	0,349
Intervalo fin neoadyuvancia-qx	0-55 / 56-resto	1,178	0,431-3,225	0,749
Año de tratamiento	2004-actual / 1992-2003	1,858	0,916-3,771	0,086

Tabla 34: Análisis univariante mediante regresión logística de los factores predictivos de respuesta patológica completa. GH: grado histológico.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Las dos variables mencionadas se comportan como factores pronósticos independientes de respuesta completa tumoral tras el análisis multivariante.

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Sexo	0,937	0,364	6,622	1	0,010	2,553	1,250	5,214
Distancia	-0,115	0,059	3,758	1	0,053	0,892	0,794	1,001
Constante	-1,835	0,453	16,401	1	0,000	0,160		

Tabla 35: Modelo multivariante final de respuesta patológica completa. Exp (B) es la odds ratio (OR). Test Hosmer y Lemeshow (p = 0,435).

4.2.1.5. RESPONDEDORES “T” FAVORABLES (ypT0-2)

ANÁLISIS UNIVARIANTE

Como se infiere de los resultados obtenidos tras el análisis univariante, se observan asociaciones significativas entre el empleo de Oxaliplatino, el grado histológico y el intervalo entre la finalización del tratamiento preoperatorio y la cirugía con la respuesta “T” intensa al tratamiento neoadyuvante.

La administración de Oxaliplatino de inducción previo a la concomitancia incrementa en 1,5 veces la probabilidad de presentar respuesta en 1 o 2 categorías “T” al tratamiento neoadyuvante (OR 1,587; IC 1,015-2,483). Un menor intervalo quirúrgico disminuye la posibilidad de alcanzar una respuesta favorable (OR 0,636; IC 0,409-0,989).

Variables		OR	IC	p
Sexo	Hombre / Mujer	0,750	0,481-1,170	0,206
Edad (años)		0,994	0,976-1,012	0,498
Edad	< 65 / ≥ 65 años	0,907	0,588-1,400	0,661
Cirugía previa	Sí / No	0,977	0,586-1,627	0,928
Distancia margen anal (cm)		1,061	0,992-1,135	0,084
Localización	Inferior			0,259
Medio		1,197	0,743-1,928	0,460
Superior		1,872	0,885-3,956	0,101
	Inf / No inf	1,291	0,814-2,047	0,277
cT preop	T2-T3 / T4	1,688	0,939-3,035	0,080
cN preop	cN0 / cN+	1,221	0,745-2,004	0,428
Grupo QT	5Fu ic			0,084
Tegafur		0,447	0,203-0,984	0,045
Oxaliplatino-Tegafur		0,367	0,180-0,752	0,006
Otros		0,583	0,034-10,075	0,711
	Oxaliplatino Sí / No	1,587	1,015-2,483	0,043
Tegafur	Completo / Incompleto	1,156	0,652-2,048	0,621
Dosis RT	50,4 Gy			0,630
< 45 Gy		1,207	0,395-3,687	0,741
45-50,39 Gy		1,347	0,717-2,534	0,355
Dosis RT	50,4 Gy / < 50,4 Gy	1,315	0,745-2,320	0,345
GH	III / I-II	0,298	0,103-0,868	0,026
Intervalo fin neoadyuvancia-qx	0-28 días			0,265
29-42 días		1,644	0,379-7,134	0,507
43-56 días		1,022	0,235-4,438	0,977
57-70 días		0,833	0,158-4,401	0,830
70-resto días		1,000	0,132-7,570	1,000
Intervalo fin neoadyuvancia-qx	0-41 / 42-resto	0,636	0,409-0,989	0,045
Intervalo fin neoadyuvancia-qx	0-55 / 56-resto	0,586	0,292-1,176	0,132
Año de tratamiento	2004-actual / 1992-2003	1,165	0,755-1,798	0,489

Tabla 36: Análisis univariante mediante regresión logística de los factores predictivos de respuesta “T” intensa. GH: grado histológico.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

El análisis multivariante confirmó los datos observados en el análisis univariante. El intervalo quirúrgico mostró una tendencia en el análisis, pero no fue significativa estadísticamente por lo que no se puede considerar un factor pronóstico independiente de respuesta favorable. Pero sí que se consideraron factores pronósticos independientes de respuesta intensa la distancia al margen anal, el grado histológico, el estadio clínico preoperatorio y la administración de Oxaliplatino como parte del tratamiento multimodal.

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Distancia	0,075	0,036	4,272	1	0,039	1,078	1,004	1,157
cT_codif	0,759	0,321	5,580	1	0,018	2,136	1,138	4,008
Oxaliplatino	0,465	0,244	3,624	1	0,057	1,591	0,986	2,568
Grado3	-1,459	0,602	5,866	1	0,015	0,233	0,071	0,757
Constante	0,300	0,641	0,219	1	0,640	1,350		

Tabla 37: Modelo multivariante final de buena respuesta. Exp (B) es la odds ratio (OR).
Test de Hosmer y Lemeshow (p = 0,922).

4.2.2. PRESERVACIÓN ESFINTERIANA POSTQUIRÚRGICA

4.2.2.1. ANÁLISIS DE LA SERIE COMPLETA

ANÁLISIS UNIVARIANTE

Se evaluaron las variables que podían asociarse con la preservación esfinteriana mediante el análisis univariante. La distancia al margen anal fue la variable que presentó asociación con la cirugía conservadora, con una odds ratio de 2,067, es decir, la probabilidad de preservación aumentaría 2 veces a mayor distancia con respecto al margen anal (IC 1,774-2,407). Por tanto, los tumores no distales presentan 25 veces más probabilidades de preservar el esfínter, con una OR 21,481 (IC 11,687-39,483). El año en el que recibieron el tratamiento así como la no administración de Oxaliplatino mostraron una tendencia a una menor preservación, aunque no significativa (p = 0,070; p = 0,293), respectivamente.

Variables		OR	IC	p
Sexo	Hombre / Mujer	1,336	0,836-2,135	0,226
Edad (años)		0,989	0,970-1,008	0,253
Edad	< 65 / ≥ 65 años	0,874	0,554-1,379	0,564
Cirugía previa	Sí / No	0,981	0,573-1,679	0,945
Distancia margen anal (cm)		2,067	1,774-2,407	0,000
Localización	Inferior			0,000
Medio		21,481	11,687-39,483	0,000
		116,000	15,184-886,216	0,000
	Inf / No inf	25,262	13,868-46,019	0,000
cT preop	T2-T3 / T4	0,911	0,494-1,681	0,766
cN preop	cN0 / cN+	1,364	0,826-2,252	0,225
Grupo QT	5Fu ic			0,703
Tegafur		1,354	0,617-2,973	0,450
Oxaliplatino-Tegafur		1,625	0,800-3,299	0,179
Otros		0,727	0,042-12,518	0,826
	Oxaliplatino Sí / No	0,778	0,488-1,242	0,293
Tegafur	Completo / Incompleto	0,792	0,438-1,432	0,440
Dosis RT	50,4 Gy			0,601
< 45 Gy		1,083	0,325-3,611	0,897
45-50,39 Gy		0,722	0,378-1,379	0,394
Dosis RT	50,4 Gy / < 50,4 Gy	0,788	0,438-1,416	0,425
GH	III / I-II	2,272	0,851-6,067	0,101
Intervalo fin neoadyuvancia-qx	0-28 días			0,848
29-42 días		1,900	0,456-7,920	0,378
43-56 días		2,191	0,525-9,141	0,282
57-70 días		2,000	0,394-10,158	0,403
70-resto días		1,667	0,227-12,221	0,615
Intervalo fin neoadyuvancia-qx	0-41 / 42-resto	1,216	0,767-1,926	0,405
Intervalo fin neoadyuvancia-qx	0-55 / 56-resto	1,093	0,543-2,204	0,803
Año de tratamiento	2004-actual / 1992-2003	0,655	0,415-1,035	0,070

Tabla 38: Análisis univariante mediante regresión logística de los factores predictivos de preservación de función ano-rectal. GH: grado histológico.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para establecer el modelo multivariante final, se incluyeron en el análisis otras observaciones cercanas a la significación en el análisis univariante para evitar posibles interacciones.

Según este modelo predictivo, la localización del tumor es el factor predictivo más importante que se asocia de modo independiente a la probabilidad de preservación del esfínter: aumenta en 2 veces a mayor distancia del margen (OR 2,189; IC 1,844-2,600). Otro parámetro que mostró significación estadística fue el grado histológico ($p = 0,007$), es decir hay 9 veces más posibilidades de preservar el esfínter en los tumores no indiferenciados.

La no administración de quimioterapia de inducción con Oxaliplatino presentó una menor posibilidad de realizar cirugía conservadora respecto a los que lo reciben como parte del esquema terapéutico (OR 0,444; IC 0,222-0,887).

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Distancia	0,784	0,088	79,999	1	0,000	2,189	1,844	2,600
Oxaliplatino	-0,813	0,354	5,281	1	0,022	0,444	0,222	0,887
Grado3	2,201	0,816	7,277	1	0,007	9,038	1,826	44,739
Constante	-5,829	1,047	30,989	1	0,000	0,003		

Tabla 39: Modelo multivariante final de de preservación de función ano-rectal.
Exp (B) es la odds ratio (OR). Test de Hosmer y Lemeshow ($p = 0,030$).

4.2.2.2. ANÁLISIS DEL SUBGRUPO DE TUMORES DE TERCIO DISTAL

El análisis del subgrupo de pacientes con mayor riesgo de indicación de amputación abdomino-perineal debe evaluar a pacientes con tumores localizados en el tercio inferior, es decir, a menos de 6 cm del margen anal.

ANÁLISIS UNIVARIANTE

La no administración de Oxaliplatino durante la neoadyuvancia se asocia a una menor probabilidad (66,2%) de llevar a cabo cirugía conservadora de esfínter.

La edad presentó cierta tendencia a asociarse a una mayor preservación de esfínter, aunque sin alcanzar significación estadística ($p = 0,069$). Al igual que el intervalo entre el fin de la neoadyuvancia y la cirugía, pero dicha diferencia no fue significativa.

Variables		OR	IC	p
Sexo	Hombre / Mujer	1,519	0,636-3,628	0,346
Edad (años)		0,970	0,938-1,002	0,069
Edad	< 65 / ≥ 65 años	0,509	0,212-1,223	0,131
Cirugía previa	Sí / No	1,500	0,460-4,890	0,501
Distancia margen anal (cm)		2,298	1,462-3,612	0,000
cT preop	Inferior	0,909	0,301-2,750	0,866
cN preop		1,531	0,581-4,031	0,389
Grupo QT				0,276
Tegafur	Inf / No inf	1,913	0,191-19,198	0,581
Oxaliplatino-Tegafur	T2-T3 / T4	4,654	0,566-38,269	0,153
Otros	cN0 / cN+	0,000	0,000	1,000
	5Fu ic	0,338	0,117-0,976	0,045
Tegafur		0,884	0,309-2,527	0,818
Dosis RT				0,761
< 45 Gy		0,863	0,091-8,160	0,897
45-50,39 Gy	Oxaliplatino Sí / No	1,479	0,503-4,346	0,477
Dosis RT	Completo / Incompleto	1,342	0,491-3,665	0,566
GH	50,4 Gy	5,317E8	0,000	0,999
Grado de regresión tumoral		0,818	0,340-1,971	0,655
Respuesta patológica completa		0,704	0,224-2,215	0,548
Respuesta patológica	50,4 Gy / < 50,4 Gy	0,850	0,297-2,431	0,762
Infraestadificación T	III / I-II	0,610	0,232-1,604	0,316
Infraestadificación N	0-28 días	0,807	0,340-1,919	0,762
Intervalo fin neoadyuvancia-qx				0,517
29-42 días		3,401E8	0,000	0,999
43-56 días		6,058E8	0,000	0,999
57-70 días		1,292E9	0,000	0,999
70-resto días	0-41 / 42-resto	1,000	0,000	1,000
Intervalo fin neoadyuvancia-qx	0-55 / 56-resto	1,923	0,735-5,030	0,183
Intervalo fin neoadyuvancia-qx	2004-actual / 1992-2003	2,476	0,792-7,741	0,119
Año de tratamiento		0,681	0,286-1,622	0,386

Tabla 40: Análisis univariante mediante regresión logística de los factores predictivos de preservación de función ano-rectal en tumores de tercio distal. GH: grado histológico.

ANÁLISIS MULTIVARIABLE

Tras evaluar en el análisis multivariable, tanto las covariables que mostraron asociación dependiente, así como las que mostraron cierta tendencia a la significación, se calculó un nuevo modelo.

En él se observa que las dos variables con relevancia en el análisis univariante previo se mantienen en el modelo multivariante.

La distancia al margen anal se considera un factor pronóstico fundamental y relevante a la hora de predecir la probabilidad de preservar la función esfínteriana. La probabilidad de preservar aumenta 2 veces por cada centímetro que se aleje la lesión tumoral al margen anal (OR 2,463; IC 1,523-3,983). De igual modo, la no administración de Oxaliplatino disminuyó la probabilidad de preservación de esfínter (OR 0,263; IC 0,083-0,830).

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Distancia	0,901	0,245	13,498	1	0,000	2,463	1,523	3,983
Oxaliplatino	-1,337	0,587	5,190	1	0,023	0,263	0,083	0,830
Constante	-4,099	0,977	17,588	1	0,000	0,017		

Tabla 41: Modelo multivariante final de de preservación de función ano-rectal en tumores de tercio distal. Exp (B) es la odds ratio (OR). Test de Hosmer y Lemeshow 0,878.

4.2.3. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE)

ANÁLISIS UNIVARIANTE

En el análisis univariante, se mostró que el tipo de cirugía realizada debía ser considerado un factor predictivo de control tumoral (HR 0,604; IC 0,399-0,914), al igual que el grado histológico se asoció a una reducción del riesgo de progresión de enfermedad (HR 0,211; IC 0,115-0,390). La dosis de radioterapia administrada durante la concomitancia y la dosis de IORT se identifican como factores predictivos de control tumoral.

En las siguientes tablas (42 y 43) se expresa el resultado del análisis univariante realizado atendiendo a las variables pretratamiento más relevantes.

Variables	Eventos	Kaplan-Meier		COX Univariante		
	n	SLE	Log-rank	HR	IC	p
Sexo						
Varón	57/200	71,5%				
Mujer	34/135	74,8%	0,496 (ns)	0,863	0,564-1,320	0,496 (ns)
Localización						
Tercio inf	35/114	68,4%				
Tercio medio-sup	55/221	75,1%	0,232 (ns)	0,774	0,509-1,179	0,233 (ns)
Grado histológico						
III	12/17	29,4%				
I - II	77/302	74,5%	0,000	0,211	0,115-0,390	0,000
Estadio clínico "T"						
cT2-3	75/275	72,7%				
cT4	15/54	72,2%	0,603 (ns)	1,159	0,665-2,018	0,603 (ns)
Estadio clínico "N"						
cN0	24/92	73,9%				
cN+	64/231	72,3%	0,648 (ns)	1,116	0,697-1,785	0,648 (ns)
QT						
Oxaliplatino	53/207	74,4%				
No Oxaliplatino	37/126	70,6%	0,606 (ns)	1,118	0,731-1,709	0,606 (ns)
Dosis de RT						
50,4 Gy	67/277	75,8%				0,096 (ns)
0 - < 45 Gy	5/13	61,5%	0,091 (ns)	1,732	0,698-4,298	0,236
45 - < 50,4 Gy	19/45	57,8%		1,659	0,996-2,764	0,052
Dosis RT codif						
≥ 50,4 Gy	67/277	75,8%				
< 50,4 Gy	24/58	58,6%	0,029	1,674	1,050-2,669	0,030
Cumplimiento Tegafur						
Completo	56/230	75,7%				
Incompleto	19/61	68,9%	0,389 (ns)	1,257	0,747-2,115	0,390 (ns)
Tipo de cirugía						
AAP	40/112	64,3%				
Preservación esfínter	51/223	77,1%	0,016	0,604	0,399-0,914	0,017
Dosis IORT						
≥ 12,5 Gy	74/242	69,4%				
< 12,5 Gy	17/92	81,5%	0,022	0,544	0,321-0,922	0,024
Quimioterapia adyuvante						
Sí	67/243	72,4%				
No	24/92	73,9%	0,638 (ns)	1,118	0,701-1,783	0,638 (ns)

Tabla 42: Resultados de regresión de COX en SLE.

ns: No Significativo.

En cuanto al análisis realizado atendiendo a las variables anatomopatológicas, se han observado diversidad de variables que actúan como factores predictores de control de cáncer. El estadio patológico T avanzado tras neoadyuvancia (ypT3-4) mostró significación estadística, duplicando el riesgo de progresión de enfermedad respecto a estadios iniciales (ypT0-2). Del mismo modo, contribuía el estadio patológico ganglionar (ypN) con un incremento de riesgo de progresión dos veces superior en los que presentaban infiltración ganglionar tras la neoadyuvancia (HR 2,579; IC 1,666-3,993).

Esto indica, en términos generales, considerar la infraestadificación tumoral y ganglionar como factores fiables predictores de supervivencia libre de progresión de enfermedad con una HR de 2,771 y 1,796, respectivamente.

El análisis del grado de regresión en el espécimen quirúrgico, permite observar que a menor regresión (TRG 0-2) se duplica el riesgo de progresión de enfermedad (HR 2,383; IC 1,517-3,742); siendo por tanto un factor pronóstico de significación estadística el grado de regresión tumoral (TRG).

En cuanto al intervalo quirúrgico, observamos una tendencia a menor riesgo de progresión de enfermedad cuanto el intervalo entre el fin de la neoadyuvancia y la exéresis es mayor de 6 semanas; pero no se puede considerar un factor predictor ya que no es estadísticamente significativo ($p = 0,234$).

Variables	Eventos	Kaplan-Meier		COX Univariante		
	n	SLE	Log-rank	HR	IC	p
Estadio T patológico						
ypT0-2	35/192	81,8%				
ypT3-4	56/143	60,8%	0,000	2,614	1,713-3,989	0,000
Estadio N patológico						
ypN0	59/263	77,6%				
ypN+	31/70	55,7%	0,000	2,579	1,666-3,993	0,000
Infraestadificación T						
Sí	36/198	81,8%				
No	54/132	59,1%	0,000	2,771	1,817-4,226	0,000
Infraestadificación N						
Sí	36/170	78,8%				
No	51/151	66,2%	0,006	1,796	1,172-2,753	0,007
Respuesta patológica completa						
ypT0	6/36	83,3%				
ypT1-4	85/299	71,6%	0,163 (ns)	1,789	0,782-4,096	0,169 (ns)
Tamaño residuo						
0 - 30 mm	64/256	75%				
> 30 mm	17/58	70,7%	0,293 (ns)	1,331	0,779-2,272	0,295 (ns)
Grado de regresión tumoral						
TRG 3-4	27/156	82,7%				
TRG 0-2	63/177	64,4%	0,000	2,383	1,517-3,742	0,000
Bordes quirúrgicos distal						
> 20 mm	64/233	72,5%				
< 20 mm	25/91	72,5%	0,984 (ns)	1,005	0,633-1,595	0,984 (ns)
Intervalo qx						
< 6 sm (0-41 días)	41/136	69,9%				
≥ 6 sm (42-resto días)	50/199	74,9%	0,233 (ns)	0,778	0,515-1,176	0,234 (ns)
Intervalo qx						
< 8 sm (0-55 días)	81/294	72,4%				
≥ 8 sm (56-resto días)	10/41	75,6%	0,772 (ns)	0,908	0,470-1,751	0,773 (ns)
Año de tratamiento						
2004 - actual	44/176	75%				
1992 - Diciembre 2003	47/159	70,4%	0,761 (ns)	1,067	0,703-1,618	0,761 (ns)

Tabla 43: Análisis mediante log-rank test y regresión de Cox univariante de supervivencia libre de progresión en función de las características histopatológicas.
ns: No Significativo.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Una vez llevado a cabo el análisis multivariable mediante regresión de Cox de todas aquellas variables con significación estadística se observa que la mayoría de las variables analizadas influían significativamente en el riesgo de progresión de enfermedad. En el caso de la afectación ganglionar

patológica se observa una tendencia a la significación ($p = 0,106$) a pesar de haber mostrado relevancia en el análisis univariante.

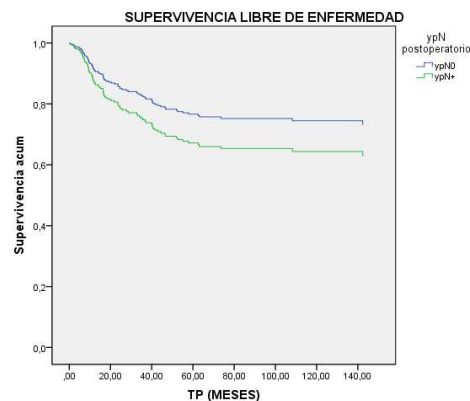


Figura 42: SLE ajustada por estadio patológico ganglionar.

Según el análisis obtenido, la presencia de un grado histológico no indiferenciado (GH I-II) presenta una reducción (85,8%) significativa del riesgo de progresión de enfermedad, con una HR de 0,142 (IC 0,074-0,272). Se identifican dos parámetros histopatológicos como factores de riesgo independientes de progresión de enfermedad: la infraestadificación tumoral y el grado de regresión (TRG). La infraestadificación mural casi duplica la supervivencia libre de enfermedad, con una HR 1,946 (IC 1,236-3,065). A su vez, una menor regresión tumoral (TRG 0-2) se asoció de modo significativo e independiente a una mayor probabilidad de progresión de enfermedad (HR 2,079; IC 1,266-3,414). La dosis de radioterapia administrada durante la concomitancia también se considera factor predictor de control tumoral.

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Grado3	-1,949	0,331	34,754	1	0,000	0,142	0,074	0,272
RTcodif	-0,528	0,245	4,654	1	0,031	0,540	0,365	0,953
Down_T	0,666	0,223	8,258	1	0,004	1,946	1,236	3,065
TRG 3-4	0,732	0,253	8,374	1	0,004	2,079	1,266	3,414

Tabla 44: Análisis mediante regresión multivariante de Cox de la supervivencia libre de enfermedad en función de los principales factores pronósticos: modelo predictivo final.

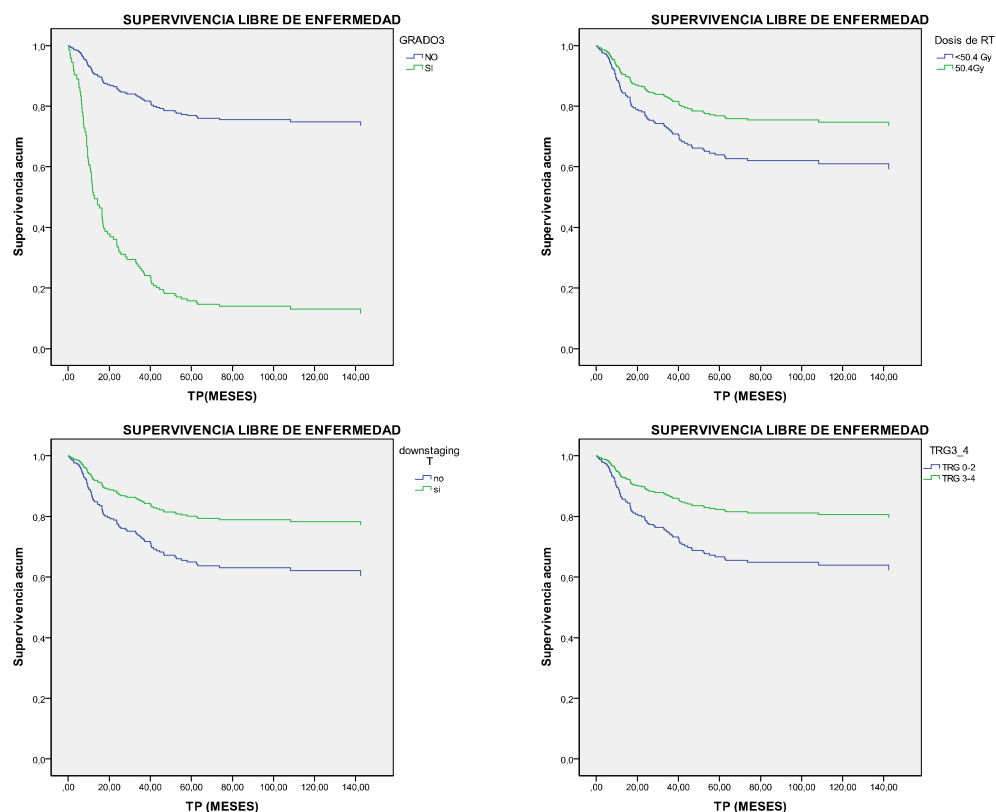


Figura 43: SLE ajustada por las variables predictoras.

4.2.4. CONTROL LOCAL (CL)

ANÁLISIS UNIVARIANTE

En el análisis univariante, se incluyeron todas las variables clínicas, patológicas y terapéuticas susceptibles de tener relevancia en el control local.

El grado histológico y la dosis de radioterapia intraoperatoria administrada durante el procedimiento quirúrgico se comportaban como factores predictores de control local (HR 0,138; IC 0,051-0,372; y HR 0,223; IC 0,053-0,950) respectivamente, en cuanto a características clínicas.

Variables	Eventos	Kaplan-Meier		COX Univariante		
	n	SLRL	Log-rank	HR	IC	p
Sexo						
Varón	12/200	94%				
Mujer	12/135	91,1%	0,366 (ns)	1,444	0,649-3,213	0,368 (ns)
Localización						
Tercio inf	8/114	93%				
Tercio sup-medio	16/221	92,8%	0,989 (ns)	0,994	0,425-2,322	0,989 (ns)
Grado histológico						
III	5/17	70,6%				
I - II	19/302	93,7%	0,000	0,138	0,051-0,372	0,000
Estadio clínico "T"						
cT2-3	19/275	93,1%				
cT4	5/54	90,7%	0,435 (ns)	1,478	0,551-3,962	0,438 (ns)
Estadio clínico "N"						
cN0	4/92	95,7%				
cN+	20/231	91,3%	0,174 (ns)	2,072	0,708-6,069	0,184 (ns)
QT						
Oxaliplatino	15/207	92,8%				
No Oxaliplatino	8/126	93,7%	0,793 (ns)	0,891	0,377-2,106	0,793 (ns)
Dosis de RT						
50,4 Gy	20/277	92,8%				
< 50,4 Gy	4/58	93,1%	0,888 (ns)	0,926	0,316-2,711	0,888 (ns)
Cumplimiento Tegafur						
Completo	15/230	93,5%				
Incompleto	5/61	91,8%	0,705 (ns)	1,215	0,442-3,344	0,706 (ns)
Tipo de cirugía						
AAP	11/112	90,2%				
Preservación esfínter	13/223	94,2%	0,141 (ns)	0,552	0,247-1,232	0,147 (ns)
Dosis IORT						
≥ 12,5 Gy	22/242	90,9%				
< 12,5 Gy	2/92	97,8%	0,026	0,223	0,053-0,950	0,042
Complicaciones postoperatorias						
No	13/216	94%				
Sí	9/102	91,2%	0,202 (ns)	1,729	0,737-4,052	0,208 (ns)
Quimioterapia adyuvante						
Sí	16/243	93,4%				
No	8/92	91,3%	0,278 (ns)	1,593	0,682-3,724	0,282 (ns)

Tabla 45: Análisis mediante test log-rank y regresión de Cox univariante de la supervivencia libre de recaída local (SLRL) en función de los principales factores pronósticos.
ns: No Significativo.

Si valoramos los resultados histopatológicos, observamos que el estadio patológico ganglionar (ypN) (Hazard ratio de 3,104; IC 1,375-7,007) y el grado de regresión (Hazard ratio de 2,823; IC 1,120-7,114) se comportaron como factores predictivos de control local.

Es importante reseñar que algunas variables de interpretación adversa respecto al riesgo de recidiva local, como el estadio patológico "T" (ypT), la infraestadificación "T" y "N" y el estado de los márgenes quirúrgicos no demostraron en el momento de evaluación actual una asociación significativa con el control local.

Variables	Eventos	Kaplan-Meier		COX Univariante		
	n	SLE	Log-rank	HR	IC	p
Estadio T patológico						
ypT0-2	10/192	94,8%				
ypT3-4	14/143	90,2%	0,061 (ns)	2,136	0,348-4,811	0,067 (ns)
Estadio N patológico						
ypN0	14/263	94,7%				
ypN+	10/70	85,7%	0,004	3,104	1,375-7,007	0,006
Infraestadificación T						
Sí	11/198	94,4%				
No	13/132	90,2%	0,090 (ns)	1,977	0,885-4,414	0,096 (ns)
Infraestadificación N						
Sí	10/170	94,1%				
No	14/151	90,7%	0,212 (ns)	1,668	0,741-3,756	0,217 (ns)
Respuesta patológica completa						
ypT0	1/36	97,2%				
ypT1-4	23/299	92,3%	0,283 (ns)	2,853	0,385-21,130	0,305 (ns)
Tamaño residuo						
0 - 30 mm	16/256	93,8%				
> 30 mm	6/58	89,7%	0,168 (ns)	1,913	0,748-4,892	0,176 (ns)
Grado de regresión tumoral						
TRG 3-4	6/156	96,2%				
TRG 0-2	18/177	89,8%	0,021	2,823	1,120-7,114	0,028
Bordes quirúrgicos distal						
> 20 mm	12/233	94,8%				
< 20 mm	10/91	89%	0,059 (ns)	2,200	0,950-5,094	0,066 (ns)
Intervalo qx						
< 6 sm (0-41 días)	13/136	90,4%				
≥ 6 sm (42-resto días)	11/199	94,5%	0,123 (ns)	0,537	0,240-1,199	0,129 (ns)
Intervalo qx						
< 8 sm (0-55 días)	22/294	92,5%				
≥ 8 sm (56-resto días)	2/41	95,1%	0,589 (ns)	0,673	0,158-2,860	0,591 (ns)
Año de tratamiento						
2004 - actual	13/176	92,6%				
1992 - Diciembre 2003	11/159	93,1%	0,792 (ns)	0,897	0,400-2,012	0,792 (ns)

Tabla 46: Análisis mediante test log-rank y regresión de Cox univariante de la supervivencia libre de recaída local en función de los principales factores histo-patológicos.

ns: No Significativo.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Grado3	-2,042	0,569	12,856	1	0,000	0,130	0,043	0,396
TRG 3-4	1,295	0,516	6,300	1	0,012	3,652	1,328	10,043
Margen_distal_proximo	0,876	0,429	4,170	1	0,041	2,402	1,036	5,571

Tabla 47: Análisis mediante regresión multivariante de Cox de la supervivencia libre de recidiva local en función de los principales factores pronósticos: modelo predictivo final.

En la tabla 47 se muestra el modelo predictivo final para el control local tras llevar a cabo el análisis multivariante mediante regresión de Cox.

Según este modelo, el grado histológico III, el grado de regresión tumoral tras la neoadyuvancia así como el margen quirúrgico próximo deben ser considerados factores pronósticos los cuales se

asocian de forma independiente y significativa con el control local. A mayor grado de regresión tumoral en la muestra quirúrgica existen tres veces mayor probabilidad de control local (HR 3,652; IC 1,328-10,043).

Del mismo modo, el borde quirúrgico próximo aumentaba el riesgo de recidiva dos veces (HR 2,402; IC 1,036-5,571).

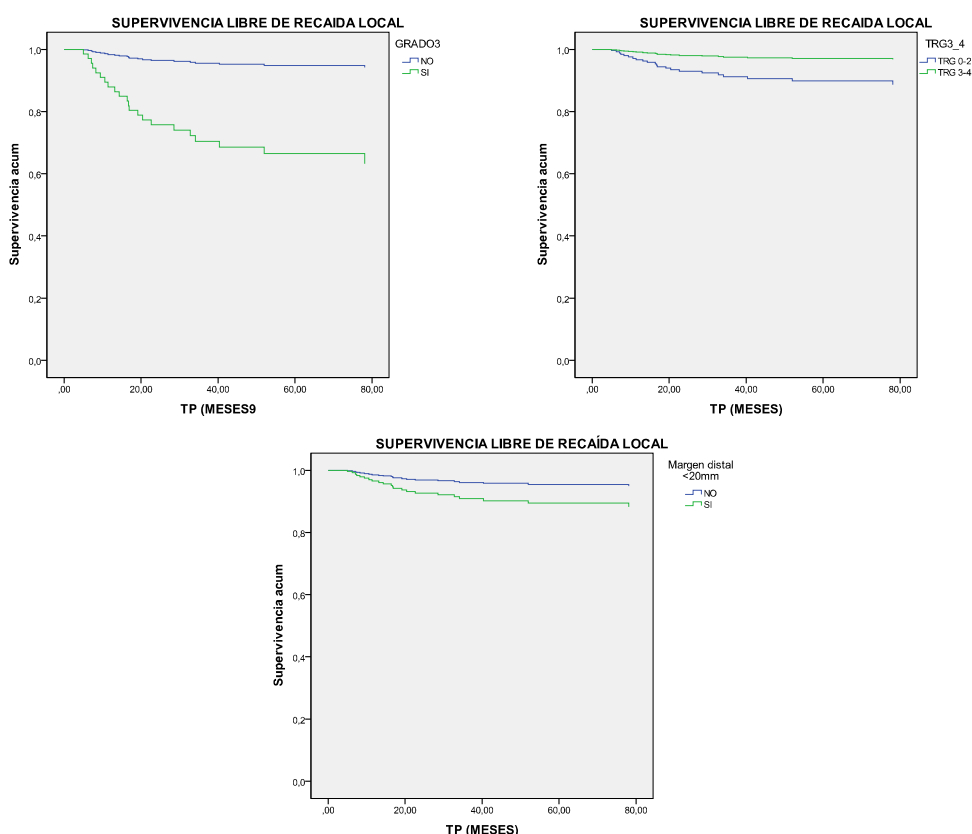


Figura 44: SLRL ajustada por las variables predictoras.

4.2.5. SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)

ANÁLISIS UNIVARIANTE

Las tablas 48 y 49 sintetizan el análisis univariante de las variables clínico-patológicas y terapéuticas atendiendo a la supervivencia global.

El sexo femenino presentó una supervivencia global mayor con respecto al sexo masculino (HR 0,656; IC 0,446-0,965). Al igual que los tumores que no se localizaban en tercio inferior presentaban una supervivencia global superior comparado con los localizados a menos de 6 cm del margen anal (HR 0,588; IC 0,410-0,843).

El grado histológico indiferenciado muestra una reducción de la supervivencia global con respecto al diferenciado, con una HR 0,292 (IC 0,160-0,533).

Los pacientes que recibieron Oxaliplatino como parte de su esquema terapéutico durante la neoadyuvancia presentaron una supervivencia global superior que aquellos que no recibieron dicho agente quimioterápico (HR 1,757; IC 1,197-2,578). La dosis de radioterapia intraoperatoria también se asoció con la supervivencia global, aunque debe tomarse en cuenta con cierta cautela ya que los pacientes que recibieron menor dosis presentan mejor supervivencia probablemente debido a una estimación in situ de una respuesta macroscópica.

Uno de los factores predictivos que mostró una asociación más intensa con la supervivencia fue la administración de quimioterapia adyuvante, que presentó una hazard ratio de 1,839 (IC 1,267-2,667), es decir, una disminución del riesgo de fallecer de casi dos veces con respecto de aquellos que no recibían adyuvancia como parte del manejo terapéutico.

Variables	Eventos	Kaplan-Meier		COX Univariante		
	n	SLRL	Log-rank	HR	IC	p
Sexo						
Varón	81/200	59,5%				
Mujer	38/135	71,9%	0,031	0,656	0,446-0,965	0,032
Localización						
Tercio inf	54/114	52,6%				
Tercio su-medio	65/221	70,6%	0,003	0,588	0,410-0,843	0,004
Grado histológico						
III	12/17	29,4%				
I - II	103/302	65,9%	0,000	0,292	0,160-0,533	0,000
Estadio clínico "T"						
cT2-3	97/275	64,7%				
cT4	20/54	63%	0,273 (ns)	1,309	0,807-2,122	0,275 (ns)
Estadio clínico "N"						
cN0	43/92	53,3%				
cN+	71/231	69,3%	0,281 (ns)	0,810	0,553-1,188	0,282 (ns)
QT						
Oxaliplatino	49/207	76,3%				
No Oxaliplatino	68/126	46%	0,004	1,757	1,197-2,578	0,004
Dosis de RT						
50,4 Gy	89/277	67,9%				
< 50,4 Gy	30/58	48,3%	0,129 (ns)	1,378	0,909-2,098	0,131 (ns)
Cumplimiento Tegafur						
Completo	74/230	67,8%				
Incompleto	18/61	70,5%	0,931 (ns)	1,023	0,609-1,720	0,931 (ns)
Tipo de cirugía						
AAP	59/112	47,3%				
Preservación esfínter	60/223	73,1%	0,000	0,604	0,380-0,962	0,000
Dosis IORT						
≥ 12,5 Gy	97/240	59,9%				
< 12,5 Gy	22/92	76,1%	0,032	0,643	0,403-1,025	0,034
Complicaciones postoperatorias						
No	69/216	68,1%				
Sí	39/102	61,8%	0,012	1,651	1,161-2,454	0,013
Quimioterapia adyuvante						
Sí	74/243	69,5%				
No	45/92	51,1%	0,001	1,839	1,267-2,667	0,001

Tabla 48: Análisis mediante test log-Rank y regresión de Cox invariante de la supervivencia global en función de los principales factores pronósticos clínico-terapéuticos.

ns: No Significativo.

Variables	Eventos	Kaplan-Meier		COX Invariante		
	n	SLE	Log-rank	HR	IC	p
Estadio T patológico						
ypT0-2	56/192	70,8%				
ypT3-4	63/143	55,9%	0,005	1,677	1,169-2,406	0,005
Estadio N patológico						
ypN0	85/263	67,7%				
ypN+	32/70	54,3%	0,004	1,813	1,204-2,729	0,004
Infraestadificación T						
Sí	61/198	69,2%				
No	56/132	57,6%	0,016	1,555	1,082-2,236	0,017
Infraestadificación N						
Sí	45/170	73,5%				
No	67/151	55,3%	0,007	1,671	1,143-2,441	0,008
Respuesta patológica completa						
ypT0	12/36	66,7%				
ypT1-4	107/299	64,2%	0,726 (ns)	1,113	0,612-2,022	0,727 (ns)
Tamaño residuo						
0 - 30 mm	80/256	68,8%				
> 30 mm	26/58	55,2%	0,026	1,644	1,055-2,560	0,028
Grado de regresión tumoral						
TRG 3-4	46/156	70,5%				
TRG 0-2	72/177	59,3%	0,020	1,547	1,068-2,241	0,021
Bordes quirúrgicos distal						
> 20 mm	81/233	65,2%				
< 20 mm	34/91	62,6%	0,555 (ns)	1,128	0,756-1,684	0,556 (ns)
Intervalo qx						
< 6 sm (0-41 días)	60/136	55,9%				
≥ 6 sm (42-resto días)	59/199	70,4%	0,014	0,640	0,446-0,918	0,015
Intervalo qx						
< 8 sm (0-55 días)	105/294	64,3%				
≥ 8 sm (56-resto días)	14/41	65,9%	0,836 (ns)	1,061	0,606-1,857	0,836 (ns)
Año de tratamiento						
2004 - actual	40/176	77,3%				
1992 - Diciembre 2003	79/159	50,3%	0,063 (ns)	1,461	0,977-2,185	0,065 (ns)

Tabla 49: Análisis mediante test log-rank y regresión de Cox univariante de la supervivencia global en función de los principales factores histo-patológicos.
ns: No Significativo.

Las variables que mostraban una respuesta favorable al tratamiento preoperatorio, ya sea de forma directa (estadio patológico yatrogénico, infraestadificación) o indirecta (regresión microscópica TRG 3-4, tamaño residuo tumoral) se asociaron con una reducción del riesgo de éxito. De tal forma que, el descenso en la estadificación mural actúa como factor pronóstico de mejor supervivencia global (HR 1,555; IC 1,082-2,236). Los pacientes que no presentaban una infraestadificación nodal tras el tratamiento presentaban mayor riesgo de fallecimiento (HR 1,671; IC 1,143-2,441). Los pacientes que no presentaban infiltración metastásica ganglionar en la muestra quirúrgica tras el tratamiento preoperatorio presentaban mejor supervivencia global que los que sí mostraban resistencia con residuo nodal (HR 1,813; IC 1,204-2,729).

La valoración patológica con mayor regresión tumoral permite concluir que la supervivencia global se incrementa con respecto a aquellos pacientes que presentan una menor regresión (HR 1,547;

IC 1,068-2,241). Estos datos están en consonancia con el tamaño del residuo tumoral tras la neoadyuvancia, que a menor volumen residual se identifica una superior supervivencia global (HR 1,644; IC 1,055-2,560).

Por último, la demora más prolongada en el intervalo quirúrgico se asocia con una mejor supervivencia (HR 0,640; IC 0,446-0,918). El año en el que recibieron el tratamiento muestra una tendencia, aunque no significativa a mejor supervivencia global ($p = 0,065$).

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

A pesar de que las variables indicadoras de respuesta tumoral favorable mostraran significación estadística en el análisis univariante, ninguna se sustentó en el análisis multivariante posterior.

Según este modelo, la presencia de complicaciones postquirúrgicas mostró un impacto significativo en la supervivencia global, incrementando el riesgo de éxitus (HR 1,768; IC 1,147-2,724). Del mismo modo, la localización se considera un factor predictor de supervivencia global (HR 0,499; IC 0,337-0,740).

Por otra parte, el grado histológico actuó como factor pronóstico determinante de supervivencia global. La no administración de quimioterapia adyuvante se asoció de forma independiente con un incremento significativo del porcentaje de éxitus, con una hazard ratio de 1,583 (IC 1,037-2,418). También se mostró que tanto el estadio patológico ganglionar como la administración de quimioterapia de inducción con Oxaliplatino actuaron como factores pronósticos independientes de supervivencia global con un HR de 1,707 (IC 1,088-2,679) y 1,630 (IC 1,058-2,511), respectivamente.

Por último, la mayor demora en el intervalo entre la finalización del tratamiento neoadyuvante y la realización de la cirugía se asoció con una supervivencia global superior a los de menor periodo de demora quirúrgico (HR 0,657; IC 0,437-0,987).

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Fecha_6 sm	-0,420	0,208	4,090	1	0,043	0,657	0,437	0,987
Tercio_inf	-0,695	0,201	11,978	1	0,001	0,499	0,337	0,740
Grado3	-1,557	0,319	23,781	1	0,000	0,211	0,113	0,394
N post	0,535	0,230	5,412	1	0,020	1,707	1,088	2,679
Oxaliplatino	0,489	0,220	4,917	1	0,027	1,630	1,058	2,511
Complicación	0,570	0,221	6,661	1	0,010	1,768	1,147	2,724
QT_adyuvante	0,460	0,216	4,527	1	0,033	1,583	1,037	2,418

Tabla 50: Análisis mediante regresión multivariante de Cox de la supervivencia global en función de los principales factores pronósticos: modelo predictivo final.

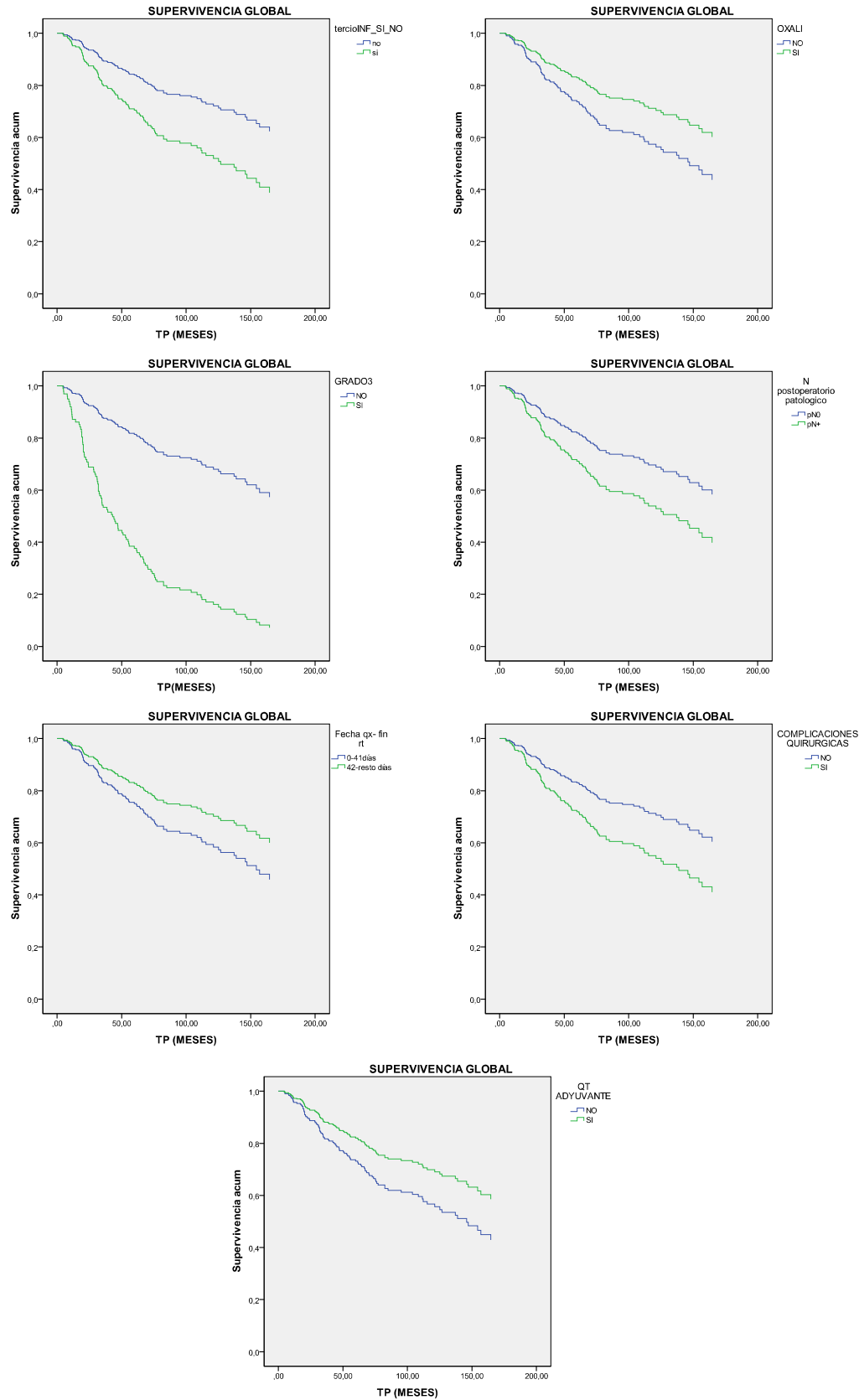


Figura 45: SG ajustada por las variables predictoras.

5. DISCUSIÓN

*“Todo médico debe complacerse por aprender lo nuevo,
corregir lo viejo y perfeccionar el futuro”*

C. Bennett y F. Plum

5.1. FACTIBILIDAD Y CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO MULTIMODAL

La valoración retrospectiva de los datos clínico-evolutivos de pacientes con carcinoma de recto localmente avanzado tratados con neoadyuvancia y posterior cirugía y radioterapia intraoperatoria (como elemento terapéutico de intensificación de dosis intrapélvica) ha permitido establecer correlaciones de interés entre terapéutica, efectos, evolución y pronóstico. El valor del intervalo de espera quirúrgica es una cuestión de interés práctico y asistencial que admite su implementación en caso de identificar beneficio respecto al índice terapéutico. La complejidad de un abordaje multimodal y multifactorial exige exhaustividad analítica para discriminar elementos de confusión.

Dentro de la serie global, la edad media es de 63 años (rango 26-86) y en torno al 60% eran hombres.

Para evaluar el efecto de la neoadyuvancia en términos de respuesta tumoral y recuperación de tejidos normales en el huésped, se establecieron dos grupos (< 6 vs ≥ 6 semanas) atendiendo al intervalo entre la finalización de la neoadyuvancia y la realización de exéresis quirúrgica. Cabe reseñar que las pruebas de estadificación más empleadas fueron la ecografía endorrectal y el TAC, siendo la RMN una prueba minoritaria en el de menor intervalo quirúrgico (24,3% vs 34,2%). Aunque las diferencias no fueron significativas, sí que se observaron diferencias reseñables atendiendo al periodo en el que recibieron el tratamiento. En la actualidad, se considera una prueba imprescindible y definitiva para la estadificación clínica, ya que valora de forma más precisa el margen circunferencial y la fascia mesorrectal⁸², en contraposición a la ecografía transrectal. Como se ha indicado sistemáticamente, el margen de resección es un robusto indicador de supervivencia global y recurrencia local^{116, 117, 118}.

En cuanto a las características basales de los grupos a estudio, se observó una proporción superior de pacientes con mayor riesgo de recurrencia en el grupo de cirugía diferida, ya que presentaban mayor proporción de casos de estadios avanzados cT4 (14,1% vs 18%; $p = 0,233$), de afectación ganglionar (64,1% vs 76,6%; $p = 0,017$), así como de subtipos histológicos indiferenciados (6,2% vs 4,8%; $p = 0,059$).

Los pacientes con tumores rectales de tercio distal se integraban en una proporción superior en el grupo de mayor demora quirúrgica (30,9% vs 36,2%; $p = 0,293$).

Aproximadamente la totalidad de los pacientes (96,1%) finalizaron satisfactoriamente y sin incidencias reseñables el tratamiento radioterápico, recibiendo al menos una dosis de 45 Gy. La mediana de duración de la concomitancia no mostró diferencias de interés entre los diversos grupos (41,26 vs 40,98 días).

La administración del agente quimioterápico radiopotenciador oral durante la irradiación pélvica con Tegafur se completó de modo satisfactorio, sin diferencias entre ambas ramas en su cumplimiento. Sin embargo, sí que se observó una diferencia significativa atendiendo a recibir Oxaliplatino como parte del esquema terapéutico (48,9% vs 71,2%; $p = 0,000$) a favor del grupo con un mayor intervalo operatorio.

La mediana global de tiempo entre la quimioirradiación preoperatoria y la resección quirúrgica fue aproximadamente de 6 semanas (44 días), observándose una diferencia entre las medianas de los grupos a estudio (36,43 vs 51,1 días).

En la totalidad de la serie se llevó a cabo cirugía con intención radical seguida de una radioterapia intraoperatoria sobre el área intrapélvica de mayor riesgo (área presacra). Hubo una tasa superior (64% vs 68,3%; $p = 0,405$) de cirugía preservadora de esfínter en el de mayor demora quirúrgica, a pesar que en este grupo se identificaba una proporción ligeramente superior de tumores de tercio distal (30,9% vs 36,2%). La dosis de IORT varió de forma significativa atendiendo a la presencia o ausencia de enfermedad residual y apreciación de respuesta visual macroscópica.

Por último, es importante reseñar que el 72,5% de los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante, sin apreciarse diferencias entre ambos grupos (67,6% vs 75,9%). En la mitad de los casos (49,4%) la opción terapéutica consistió en la administración de cuatro ciclos según esquema de la Clínica Mayo (5FU-LV). Aunque sí se objetivó a una mayor tendencia a recibir esquemas con FOLFOX/FOLFIRI (33,7% vs 47,7%) en el grupo de intervalo de tiempo superior. La media de ciclos de quimioterapia adyuvante fue de 5,18 (rango 1-12).

5.2. NEOADYUVANCIA: INNOVACIÓN ESTRATÉGICA

La quimioradioterapia preoperatoria incrementa el control local en el área pélvica, convirtiéndose la progresión a distancia en patrón de recaída dominante en los estudios recientes, con una tasa estimada en torno al 30%²¹⁹. La administración de quimioterapia sistémica de inducción durante la neoadyuvancia es una estrategia interesante para intentar disminuir el riesgo de micrometástasis durante la neoadyuvancia del cáncer rectal localmente avanzado. Chau⁴³² reporta una tolerancia aceptable con Oxaliplatino-Capecitabina de inducción y Capecitabina durante la concomitancia. Con un seguimiento corto (23 meses), se comunican 8 recaídas, 6 de ellas a distancia, por lo que presenta una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 1 año de 87%. El Oxaliplatino sólo o en combinación con fluoropirimidinas ha sido testado para aprovechar sus propiedades radiosensibilizantes^{279, 433}. La experiencia del Royal Masden⁴³² muestra que, gracias a la administración del segundo citostático, existe una tasa de pT0-1 del 34% y sólo en el 24% un foco microscópico en la muscular propia. Nuestros datos se encuentran en torno al 20.3% y 41.1%, respectivamente.

El índice de respuestas completas patológicas publicadas con quimioirradiación preoperatoria basada en fluoropirimidinas oscila entre el 5% y el 27%^{195, 219, 227, 254, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440}, significativamente superior al de radioterapia exclusiva (3-8%). La evidencia definitiva de que la quimioirradiación es superior, en términos de efecto tumoricida, que la radioterapia exclusiva fue comunicada por Bosset²⁵⁴, con una tasa de infraestadificación ($p < 0,0001$) y respuestas completas (ypT0) superior a favor del tratamiento combinado (5,3% vs 13,7%; $p < 0,001$).

Es importante destacar que los estudios que valoran el efecto potenciador o sensibilizante de las fluoropirimidinas concomitantes son muy heterogéneos, tanto en la vía de administración (oral vs iv), tipo de infusión (bolus vs continua), y el empleo o no de ácido folínico como modulador.

Dos meta-análisis recientes^{441, 442} señalan como factores predictores independientes del grado de respuesta patológica: la utilización de una dosis total radioterápica de al menos 45 Gy, la sensibilización con 5FU en infusión continua, y la adicción de un segundo agente quimioterápico. Otros estudios randomizados apuntan insistentemente que un intervalo de 6-8 semanas desde la finalización del tratamiento neoadyuvante hasta la cirugía es decisivo para obtener una respuesta patológica óptima^{184, 195}.

Numerosos estudios han explorado innovación en regímenes preoperatorios. Se han investigado vías de administración menos invasivas (fluoropirimidinas orales: capecitabina, tegafur, UFT), la

incorporación de nuevos agentes citostáticos (Oxaliplatino, Irinotecan...) y la modificación del fraccionamiento estándar.

Los datos disponibles proceden de series prospectivas y ensayos fase I/II, que presentan una tasa de pCR entre el 8-42%^{245, 272, 274, 279, 280, 281, 282, 291, 432, 433, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456}.

Como se puede extrapolar de la tabla 51, las tasas de mayor esterilización se han identificado en aquellos que usaban un segundo agente citostático junto al 5FU en la concomitancia con radioterapia pélvica.

Estudio	Nº Pac	RT (Gy)	QT (5FU)	QT	pT0
QT-RT CON UN AGENTE CITOSTÁTICO					
Gerard ²²⁷	375	45	5FU bolus	-	11,4%
Bujko ¹⁹⁵	157	50,4	5FU bolus	-	14%
Janjan ^{435, 438}	117	50,4	5fu ic	-	27%
Bosset ²⁵⁴	506	45	5fu ic interm	-	13%
Diaz-Gonzalez ²⁷²	62	50,4	Tegafur	-	8%
Fdez-Martos ²⁷⁴	94	45	UFT	-	9%
Wang ⁴⁴⁹	65	45	UFT	-	25%
Kim ⁴⁴⁵	95	50	Xeloda	-	12%
Chau ⁴³²	77	54	Xeloda	-	24%
QT-RT CON DOS AGENTES CITOSTÁTICOS					
Valentini ⁴⁵⁰	80	50,4	5fu ic interm	CDDP	21%
Mohiuddin ²⁴⁵	53	54	5fu ic	Irinotecan	28%
Klaythe ⁴⁵¹	37	50,4	5fu ic	Irinotecan	22%
Mehta ²⁹¹	32	50,4	5fu ic	Irinotecan	38%
Gerard ²⁷⁹	40	50	5fu ic	Oxaliplatino	15%
Ryan ²⁸²	32	50,4	5fu ic	Oxaliplatino	25%
Aschele ⁴³³	25	50,4	5fu ic	Oxaliplatino	28%
Calvo ⁴⁴⁶	52	50,4	Tegafur	Oxaliplatino	29%
Rödel ^{281, 443}	104	50,4	Xeloda	Oxaliplatino	16%
Rutten ⁴⁴⁷	87	45	Xeloda	Oxaliplatino	10%
Sebag-Montefiori ⁴⁵⁴	85	45	Xeloda	Oxaliplatino	13%
Machiels ²⁸⁰	40	45	Xeloda	Oxaliplatino	14%

Tabla 51: Tasa de pCR (respuesta patológica completa, ypT0N0) de los principales estudios de quimioirradiación preoperatoria.

Sin embargo, los resultados recientes tanto del estudio NSABP R-04²⁶⁸ como del STAR-01²⁸⁴ muestran que la administración de Oxaliplatino no mejora de manera significativa los resultados de respuesta patológica completa, ni infraestadificación, y sí se asocia a un incremento de toxicidad. Datos similares reportados en el estudio ACCORD 12/0405⁴⁵⁷ por lo que no lo recomienda de manera rutinaria, ya que tampoco muestra beneficio significativo en control local (tasa de recidivas 6,1% vs 4,4%).

En contraposición, el estudio de Rödel⁴⁵⁸ sí registra diferencias significativas en la tasa de esterilización del espécimen quirúrgico. Se especula que con el hecho de que el esquema de fluorouracilo difiere entre ambas ramas mientras que en los otros estudios usan la misma pauta; aunque en el ACCORD⁴⁵⁷ difiere la dosis total de radioterapia. En los otros tres estudios, las fluoropirimidinas se administran de manera continuada durante la irradiación, una estrategia que puede maximizar la

respuesta tumoral dejando poco beneficio en el control local con el uso de Oxaliplatino. Sin embargo, no existe una evidencia suficiente en los estudios randomizados respecto a que los esquemas basados en fluoropirimidinas durante la irradiación sean superiores^{459, 460}. La dosis de fluorouracilo empleada en la rama control del estudio CAO/ARO/AIO⁴⁵⁸, a pesar de ser la recomendada en sus guías nacionales, puede ser subóptima. Por ello advierten que las diferencias en los esquemas pueden contribuir a mostrar diferencias en la tasa de respuestas.

Un argumento adicional contempla que, la dosis acumulativa y la administración de fluoropirimidinas y Oxaliplatino, fue diferente en los cuatro estudios. En los estudios STAR-01 y ACCORD, el cumplimiento del tratamiento neoadyuvante es marcadamente menor en el grupo que recibe Oxaliplatino, probablemente debido a un incremento de incidencia de toxicidad aguda.

Finalmente, independientemente de la proporción de pacientes que alcanzan respuesta completa, ninguno de los otros indicadores tempranos de respuesta local (resecciones R0, CRM > 1 cm, no infiltración ganglionar) difiere entre los dos grupos del estudio. Por tanto, los resultados deben interpretarse con cautela y no inferir que la adicción de Oxaliplatino al esquema preoperatorio incrementa la eficacia local, aunque puede asociarse con disminución de la incidencia de metástasis a distancia previa a la cirugía.

Estudio	ACCORD 12/0405- Prodige2 ⁴⁵⁷	STAR-01 ²⁸⁴	NSAPBR-04 ²⁶⁸	CAO/ARO/AIO-04 ⁴⁵⁸
Nº pacientes	598	747	1.608	1.236
Esquema preoperatorio	50 Gy + Capecitabina 1.600 mg/m ² 5 días a la sm + Oxaliplatino 50 mg/m ² 1 vez/sm durante la RT vs 45 Gy + Capecitabina 1.600 mg/m ² 5 días a la sm durante RT	50,4 Gy + FU 225 mg/ m ² día + Oxaliplatino 60 mg/m ² 1 vez/sm durante la RT vs 50,4 Gy + FU 225 mg/ m ² día durante RT	50,4 Gy + Capecitabina 1.600 mg/m ² 5 días a la sm con o sin Oxaliplatino 50 mg/m ² 1 vez/sm durante la RT vs 50,4 Gy + FU 225 mg/m ² día con o sin Oxaliplatino 50 mg/m ² 1 vez/sm durante la RT	50,4 Gy + FU 225 mg/ m ² día + Oxaliplatino 50 mg/m ² 1 vez/sm 1, 2, 4 y 5 de RT vs 50,4 Gy + FU 1.000 mg/m ² sm 1 y 5 de RT
Dosis acumulada QT concurrente	Capecitabina 40.000 mg/m ² con o sin Oxaliplatino 250 mg/m ²	FU 8.550 mg/m ² con o sin Oxaliplatino 360 mg/m ²	FU 8.550 mg/m ² , Capecitabina 40.000 mg/m ² con o sin Oxaliplatino 250 mg/m ²	FU 7.000 mg/m ² con Oxaliplatino 200 mg/m ² vs FU 10.000 mg/m ²
Cumplimiento preoperatorio en rama de Oxaliplatino	RT: 87% reciben dosis total Oxaliplatino: 41% reciben dosis completa	RT: 84% reciben dosis total Oxaliplatino: 66% reciben las 6 infusiones (con o sin reducción de dosis)	No reportada	RT: 94% reciben dosis total Oxaliplatino: 85% reciben dosis completa
Toxicidad G3-4 preoperatoria con o sin Oxaliplatino	25% vs 11% (p < 0,001)	24% vs 8% (p < 0,001)	15% vs 7% (p < 0,001). Sólo diarrea G3-4	23% vs 20%
pCR con o sin Oxaliplatino	19,2% vs 13,9% (p = 0,09)	16% ambos grupos (p = 0,90)	21% vs 19% (p = 0,46)	17% vs 13% (p = 0,04)
Metástasis a distancia en qx con o sin Oxaliplatino	2,8% vs 4,2% (abdominal)	0,5% vs 2,9% (abdominal)	No reportada	4% vs 6% (todas los lugares)
QT adyuvante	No específica recomendación	Basada en fluorouracilo	No específica recomendación	Fluorouracilo, LV y Oxaliplatino vs Fluorouracilo

Tabla 52: Estudios Fase III de adición de Oxaliplatino al esquema preoperatorio en estadios de CCR 2-3. ACCORD: Actions Concertées dans les Cancers Colorectaux et Digestifs. Prodige: Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive. STAR: Studio Terapia Adyuvante Retto. NSAPB: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. CAO/ARO/AIO: Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie/Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie/Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. pCR: Pathological Complete Response (respuesta patológica completa).

5.3. NEOADYUVANCIA Y EFECTOS LOCALES: RESPUESTA PATOLÓGICA Y TOXICIDAD PÉLVICA

La tasa de respuestas patológicas completas (ypT0) reportadas en el presente análisis se encuentra en el 10,8%, incrementándose en el subgrupo que recibió quimioterapia de inducción con Oxaliplatino (11,6% vs 9,5%).

Como se ha confirmado en numerosos estudios, la infraestadificación patológica se asocia a un mejor control local y supervivencia libre de enfermedad. En nuestra experiencia, la infraestadificación se asocia a una supervivencia libre de enfermedad superior respecto de aquellos pacientes que no presentan un descenso de categoría tras la administración del tratamiento preoperatorio (81,8% vs 59,1%; $p = 0,000$). La infraestadificación se identifica como un factor pronóstico independiente de mayor supervivencia libre de cáncer (HR 1,946; IC 1,236-3,065; $p = 0,004$).

En el análisis multivariante, tanto el sexo como la distancia al margen anal actúan como factores predictivos significativos de esterilización tumoral completa. El sexo femenino presenta 2,5 veces más probabilidades de presentar respuesta completa en comparación con el hombre (OR 2,553; IC 1,250-5,241). Cuanto mayor sea la distancia al margen anal habrá una menor posibilidad de presentar una respuesta patológica completa con una OR 0,892 (IC 0,794-1,001). Este dato es concordante con lo publicado por otros estudios³⁹⁴.

Otros parámetros relevantes, como el estadio preoperatorio, el empleo de Oxaliplatino y el intervalo operatorio, han mostrado una influencia positiva, pero no pueden considerarse en el análisis actual como factores pronósticos independientes de esterilización tumoral.

Se ha insistido en la última década que en la valoración de respuesta a neoadyuvancia la infraestadificación es un evento muy relevante. En nuestro estudio, observamos que el 60% a nivel "T", y el 53% a nivel ganglionar presentaron un estadio inferior post-neoadyuvancia. Si se analiza la infraestadificación, atendiendo a la administración de quimioterapia de inducción se observan diferencias (65,8% vs 34,2%; $p = 0,105$) a favor de su aplicación siendo sólo significativas a nivel de efecto ganglionar (72,8% vs 27,2%; $p = 0,000$). Estos datos concuerdan con comunicaciones de otros estudios expertos (56-82%)^{245, 272, 274, 279, 280, 281, 282, 291, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456}.

De manera similar a lo observado con la respuesta patológica, el empleo de Oxaliplatino durante la inducción (OR 0,683; IC 0,434-1,076; $p = 0,100$), así como el intervalo quirúrgico (OR 1,440; IC 0,921-2,251; $p = 0,110$), mostraron una tendencia a una mayor infraestadificación mural, pero no de modo significativo. Del análisis multivariante, el grado histológico y el estadio clínico preoperatorio (cT) mostraron una asociación independiente con la probabilidad de downstaging “T”.

En la infraestadificación ganglionar, cabe destacar que, tanto la contribución del Oxaliplatino (OR 0,427; IC 0,268-0,681), como la administración de una dosis superior de radioterapia (OR 0,524; IC 0,287-0,956), aumentan la posibilidad de infraestadificación en el análisis univariante. Ambos factores se ratificaron como factores pronósticos independientes en el análisis multivariante posterior.

Por último, el grado de regresión tumoral se ha convertido en otro elemento de cuantificación de respuesta al tratamiento preoperatorio en escalas que introducen elementos no sólo morfológicos sino biológicos como el grado de fibrosis reparadora observado. La categorización descrita por Rödel se considera discriminante de pronóstico independiente de supervivencia libre de enfermedad^{107, 392, 394, 406}. Se incrementa la supervivencia en los casos de máxima regresión (TRG 4, SLE 86%) en contraposición con los que la respuesta ha sido inexistente (TRG 0-2, SLE 63%). Datos en consonancia con los observados en nuestra serie (TRG 0-2 64,4% vs TRG 3 82,5% vs TRG 4 83,3%; $p = 0,001$). Una menor regresión tumoral se asocia de modo independiente y significativo con una mayor probabilidad de progresión de enfermedad (HR 2,079; IC 1,266-3,414).

En términos generales el 46,8% de los casos se consideraron “respondedores favorables” (TRG 3-4), de los cuales un 36% eran respondedores intermedios (TRG 3).

A pesar de que la inducción con Oxaliplatino mostró una tendencia en el análisis univariante, este efecto no se confirma en el modelo multivariante al ajustarse con otras covariables. Otra variable que mostró una tendencia muy próxima a la significación, en el análisis multivariante, fue la cumplimentación de la concomitancia con tegafur ($p = 0,058$). Ambos datos sugieren que la intensidad terapéutica farmacológica en la neoadyuvancia puede tener interés oncológico.

Los datos de incidencia de toxicidad aguda derivada de la quimioirradiación preoperatoria en cáncer rectal localmente avanzado de los ensayos randomizados se sitúan entre el 18-27%^{195, 219, 226, 227, 461}. Los estudios fase I y II que investigan nuevos agentes quimioterápicos dentro de los esquemas neoadyuvantes notifican cifras de toxicidad aguda severa similares, con límites entre el 13-32%^{279, 280, 281, 433, 443, 455, 456, 462, 463}. A continuación, se evalúan comparativamente los datos de los ensayos más relevantes.

Estudio	Diseño	Nº Pac	QT	RT (Gy)	Toxicidad G3-4	Gastrointestinal	Hematológica
QT-RT PRE VS QT-RT POST							
Sauer ²¹⁹	FIII	799	5FU	50,4/45	40%/27%*	18%/12%	8%/6%
RT PRE VS QT-RT PRE							
Bosset ^{226, 461}	FIII	1.011	5FU	45	38%/54%	17%/34%	1%/9%
Gerard ²²⁷	FIII	762	5FU	45	3%/15%	-	-
Bujko ¹⁹⁵	FIII	316	5FU	5X5/50,4	3%/18%	-	-
QT-RT PREOPERATORIA CON UN AGENTE QUIMIOTERÁPICO							
Kim ⁴⁴⁵	FII	45	Capecitabina	50,4	17%	4%	-
Dunst ⁴⁴⁸	FII	98	Capecitabina	50,4	22%	4%	10%
Chau ⁴³²	FII	77	Capecitabina	50,4	12% (G 3-5) 4†	-	-
QT-RT PRE OPERATORIA CON COMBINACIÓN DE AGENTES QUIMIOTERÁPICOS							
Gambacorta ⁴⁵⁶	FII	30	Raltrexed-Oxaliplatino	50	13%	3%	10%
Gerard ²⁷⁹	FII	40	5FU-Oxaliplatino	50,4	18%	5%	3%
Rödel ^{281, 443}	FII	104	Cape-Oxaliplatino	50,4	32%	12%	5%
Carraro ⁴⁵⁵	FII	22	5FU-Oxaliplatino	50,4	-	27%	14%
Achele ⁴³³	FI	25	5FU-Oxaliplatino	50,4	24%	16%	4%
Glynn-Jones ⁴⁶²	FI	94	Cape-Oxaliplatino	45	13%	10%	
Machiels ²⁸⁰	FII	40	Cape-Oxaliplatino	45	-	30%	
Hospers ⁴⁶³	FI-II	22	Cape-Oxaliplatino	50,4	-	18%	
Rutten ⁴⁴⁷	FII	87	Cape-Oxaliplatino	45	-	18%	

Tabla 53: Datos de toxicidad de estudios basados en quimioirradiación preoperatoria.

*Incluye toxicidad G2. †Muertes.

En la experiencia motivo del presente análisis, el 27,5% de los pacientes presentaron toxicidad grave (G3/4), que generalmente se resolvió de manera satisfactoria con tratamiento conservador. En los pacientes que recibieron Oxaliplatino de inducción, no se observaron diferencias reseñables en cuanto a incidencia de toxicidad G3/4 (10,8% vs 16,7%; $p = 0,458$). Las desproporciones mostraron una tendencia a nivel vesical ($p = 0,056$). Son datos similares a los descritos en la tabla 53.

No se observaron diferencias significativas en la distribución de toxicidad aguda por intervalos quirúrgicos, aunque sí se registró una tendencia a mayor incidencia y severidad de toxicidad intestinal ($p = 0,203$). Este efecto pudo estar modificado debido a que en el grupo de mayor demora existía una proporción superior de pacientes que recibieron inducción con Oxaliplatino.

La mayor proporción de efectos adversos registrados en la serie global se correlacionaban con tolerancia de la mucosa intestinal en forma de diarrea (enteritis G3/4) en un 9,3% y 1,2%, respectivamente, así como a nivel cutáneo (radiodermatitis G3) en un 0,3% de los casos. La presencia de toxicidad hematológica significativa fue anecdótica. Este perfil de toxicidad apuntaría a la inducción de un efecto radiopotenciador por parte de la quimioterapia de modo selectivo sobre los tejidos sensibles contenidos en el volumen de irradiación pélvico.

Es destacable reseñar que no se objetivaron casos graves de neurotoxicidad secundaria al empleo de Oxaliplatino, tan solo parestesias distales ocasionales de intensidad moderada y

autolimitadas. Este dato coincide con los reportados por otras publicaciones, que confirman que la neurotoxicidad severa es infrecuente cuando la dosis total acumulada es inferior a los 800 mg/m² ⁴⁶⁴ muy superior a la que recibieron en la presente experiencia (170 mg/m²).

5.4. PRÁCTICA QUIRÚRGICA: FACTIBILIDAD Y RESULTADOS

Los datos procedentes de estudios fase I/II, que evalúan los diversos esquemas de neoadyuvancia en cáncer rectal localmente avanzado, bien con radioterapia exclusiva o tratamiento combinado, han mostrado cifras de preservación esfinteriana muy dispares, que varían desde el 39% al 89%, según las publicaciones^{184, 195, 218, 219, 434, 435, 465, 466, 467, 468, 469} (tabla 54).

	Número de Casos		Preservación de Esfínter		% Recaída Local
Estudio	Nº Total	Candidatos AAP	% Total	% AAP*	
RADIOTERAPIA PREOPERATORIA					
Wagman ²¹⁸	36	36	77%	77%	17%
Rouanet ⁴⁶⁶	37	37	78%	78%	8%
Francois ¹⁸⁴	201	34	76%	44%	12%
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE					
Hyams ⁴⁶⁵	59	22	50%	72%	-
Kuvshinoff ⁴⁶⁷	29	29	76%	76%	3%
Valentini ⁴⁶⁸	83	47	78%	66%	10%
Grann ⁴³⁴	72	35	68%	89%	2%
Janjan ⁴³⁵	117	69	59%	42%	-
Bujko ²²³	146	109	62%	45%	14%
Sauer ²¹⁹	415	116	69%	39%	6%
Weiser ⁴⁶⁹	148	148	57%	57%	5%

Tabla 54: Estudios más representativos de valoración de preservación esfinteriana.

*Porcentaje de pacientes candidatos a amputación que conservan esfínter.

Sin embargo, estos datos deben interpretarse con cautela, debido a la heterogeneidad metodológica, diagnóstica (estadificación y re-estadificación) y estratégica, pudiendo existir diferencias en cuanto a los criterios de preservación quirúrgica, sesgos que impiden inferir conclusiones definitivas.

Las tasas de preservación esfinteriana notificadas son, por lo general, superiores cuando se utilizan esquemas basados en quimioirradiación concomitante en comparación con radioterapia exclusiva. No obstante, a pesar de que el estudio alemán²¹⁹ comunica mayor tasa de preservación con tratamiento combinado, en la actualidad no existe suficiente evidencia para afirmar que el tratamiento concomitante con quimio-irradiación proporcione una mayor tasa de conservación de la estructura esfinteriana ano-rectal. En este sentido, un meta-análisis publicado recientemente por Ceelen²⁵³ pone de manifiesto que la adicción de quimioterapia a la radioterapia preoperatoria no conlleva un beneficio significativo en la tasa de cirugía de preservación (OR 1,10; IC 0,92-1,30). Datos similares han sido descritos en varios estudios^{223, 227}.

Bujko²²³ cuestiona el impacto de la regresión tumoral en la preservación de la función ano-rectal. Distingue los estudios en los que se considera un objetivo secundario, de aquellos que

fueron diseñados con el objetivo principal de analizar tanto el descenso de estadificación como la preservación esfínteriana tras el tratamiento preoperatorio.

Si valoramos los estudios randomizados que identifican a priori los pacientes candidatos a amputación, sólo el estudio alemán CAO/ARO/AIO²¹⁹ reflejó un beneficio significativo en la preservación (39% vs 19%) a favor del brazo que presentó una mayor infraestadificación. En nuestro análisis se observa una tendencia a una mayor preservación a favor del grupo de mayor regresión tumoral, como consecuencia de la administración del tratamiento neoadyuvante, aunque no alcanza significación estadística (OR 0,818; IC 0,340-1,971; $p = 0,655$).

El ensayo Lyon R90-01¹⁸⁴ que empleaba radioterapia preoperatoria exclusiva, consiguió una preservación del 44% de los casos candidatos en una primera instancia a amputación abdominoperineal. A pesar de que se demostró un incremento significativo de la infraestadificación al aumentar el intervalo de tiempo entre la radioterapia y la cirugía, no hubo diferencias significativas en la tasa de conservación entre ambos grupos (64% vs 68,3%; $p = 0,405$), lo que sugiere que el mayor grado de regresión no condicionó una mayor proporción de cirugías preservadoras. Este dato se ratifica en el análisis univariante, en el que mayor demora en el procedimiento se asocia con una probabilidad superior de preservación, pero dicha tendencia no es significativa (OR 1,923; IC 0,735-5,030; $p = 0,183$).

Recientemente, se ha publicado la experiencia del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center⁴⁶⁹ en la que alcanza un índice de preservación del 57% en tumores distales, gracias a la realización de técnica innovadoras que incluyen la resección interesfínteriana.

El MD Anderson Cancer Center⁴³⁵, señala que los factores asociados a preservación fueron la distancia al margen anal (< 6 cm) y el grado de respuesta tumoral, aunque este último factor únicamente en los tumores localizados a menos de 6 cm del margen anal. Hay que mencionar que nuestro estudio no tenía como objetivo principal la valoración de los factores implicados en la conservación de la función ano-rectal. Según los datos extraídos del análisis multivariante, la distancia del tumor respecto al margen anal sería el factor predictivo más importante con una OR de 2,189 (IC 1,844-2,600). Otros parámetros que mostraron significado estadístico fueron la administración de Oxaliplatino durante la inducción (OR 0,444; IC 0,222-0,887) y el grado histológico (OR 9,038; IC 1,826-44,739). Este último factor desaparece en el análisis del subgrupo de tumores distales.

5.5. PATRONES DE PROGRESIÓN

Del total de casos con recaída oncológica en el presente análisis, 24 de ellos fueron a nivel pélvico (7,2%), 13 en el grupo de menor tiempo de espera quirúrgico, y 11 casos en el de mayor intervalo (9,6% vs 5,5%). Estos datos indican una tasa cruda de control local del 92,8% (90,4% vs 94,5%; $p = 0,129$). Quince de estas recidivas locales presentaron además un componente de afectación a distancia (recaída mixta); 10 de manera sincrónica y 5 metacrónica.

Resulta relevante destacar la menor incidencia topográfica de recaídas registradas en el área presacra cuando se asocia intensificación de dosis por irradiación intraoperatoria. Calvo³³² ha descrito una disminución de la recurrencia local a favor del empleo de IORT, siendo estadísticamente significativo a nivel presacro (3% vs 11%). Estos datos se confirman en otras series, en torno al 12%^{344, 377}.

La escalada de dosis con radioterapia intraoperatoria demostró, en el análisis univariante de nuestra serie, ser un factor protector de recaída pélvica (HR 0,223; IC 0,053-0,950; $p = 0,042$). Según el modelo analizado, el grado histológico III, el índice de regresión tumoral tras la neoadyuvancia así como el margen quirúrgico próximo deben ser considerados factores pronósticos, los cuales se asocian de forma independiente y significativa con el control local. A mayor grado de regresión tumoral en la muestra quirúrgica existen tres veces mayor probabilidad de control local (HR 3,652; IC 1,328-10,043). Del mismo modo, el margen quirúrgico distal próximo aumentaba el riesgo de recidiva con una HR 2,402 (IC 1,036-5,571).

El análisis de IORT como subfactor terapéutico permite confirmar que es un procedimiento de fácil incorporación como un componente más de intensificación local de tratamiento en el abordaje multimodal del cáncer de recto localmente avanzado, que tiende a modificar sustancialmente la distribución topográfica de las recidivas pélvicas respecto a las descritas históricamente con cirugía exclusiva (67% presacro, 18% peri-anastomóticas, 13% perineales y 2% otros órganos)³⁴⁴. La distribución anatómica de las recidivas locales en nuestra experiencia fue: 45,8% área presacra, 33,3% peri-anastomóticas, vagina 12,5%, uretra y pared lateral pélvica 4,2% respectivamente. Resultados similares han sido comunicados por Kusters subrayando de nuevo la región de la hemipelvis posterior como la zona de mayor riesgo de recurrencia local, con más del 40% de las recidivas³⁴³.

La incidencia de recidiva anastomótica, de la experiencia institucional del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, en 180 pacientes tratados con resección anterior post-neoadyuvancia

ha sido analizada recientemente⁴⁷⁰. Se identificó una tasa del 5% y se valoró el posible impacto de factores pronósticos en relación a la recidiva pélvica (descenso de estadificación, metástasis ganglionares radioquímico resistentes, distancia al margen distal y localización). Se utilizó una fórmula de estimación de la regresión morfológica tridimensional inducida por el tratamiento preoperatorio y la posición del margen distal de resección respecto a la extensión del tumor original en la pared rectal. Se comprobó que 3 de los pacientes con sección distal intra-tumoral virtual desarrollaron recidiva anastomótica, mientras 41 en situación similar no la desarrollaron. En el análisis univariante ninguno de los parámetros clínico-terapéuticos analizados mostraron significación estadística para un riesgo superior de recidiva anastomótica (distancia al margen quirúrgico, estadio clínico T o N, estadio patológico pT o pN, tipo de quimioterapia, dosis de radioterapia intraoperatoria o sección intratumoral virtual). La recidiva anastomótica es un evento tan excepcional después de tratamiento neoadyuvante que no tiene un patrón identificable de riesgo. Puede adaptarse el margen distal a la respuesta macroscópica (morfológica) sin arriesgar indebidamente el control oncológico. Este hallazgo puede tener trascendencia en la práctica clínica de preservación de esfínter en pacientes respondedores.

El seguimiento clínico-evolutivo en el momento del análisis es maduro (rango 4-205 meses). No se dispone de resultados equivalentes en estudios fase III, que evalúen la combinación de radioterapia y fluoropirimidinas orales, por lo que los resultados pueden ser contrastados únicamente con los observados en ensayos fase I-II. Esta valoración debe ser orientativa y examinarse con cautela, debido a las importantes diferencias metodológicas y clínico-terapéuticas existentes (tabla 55).

Autor	Nº Casos	QT	RT (Gy)	RL	SLE 5 Años	SG 5 Años
ESTUDIOS FIII						
Bosset ²²⁶	506	5FU	45	8,7%	56,1%	65,8%
Sauer ²¹⁹	405	5FU	50,4	6%	68%	76%
Gérard ²²⁷	375	5FU	45	8,1%	59,4%	67,4%
Bujko ¹⁹⁵	157	5FU	50,4	14,2%	55,6%	66,2%
ESTUDIOS FII (FLUOROPYRIMIDINAS ORALES)						
Grann ⁴³⁴	72	5FU	50,4	2%	77%	95%
Díaz-Gonzalez ²⁷²	62	Tegafur	50,4	5%	74,1%	76,5%
Fdez-Martos ²⁷⁴	94	UFT	45	8%	72%	75%
Wang ⁴⁴⁹	65	UFT	45	8%	76%	92%
Dunst ⁴⁴⁸	98	Xeloda	50,4	17%	47%	65%
Chau ⁴³²	77	Xeloda	54	2,6%	64%	81%
Sebag-Montefiori ⁴⁵⁴	85	Xeloda-Oxaliplatino	45	6%	55%	75%

Tabla 55: Resultados de supervivencia libre de enfermedad (SLE), recaída local (RL) y supervivencia global (SG) observadas en los estudios de quimiorradiación preoperatoria en cáncer rectal.

En el análisis de la presente experiencia institucional, se registraron 91 recidivas tumorales (27,2%), no observándose diferencias significativas entre los periodos de espera quirúrgica (30,1% vs 25,1%; $p = 0,310$). La supervivencia libre de progresión actuarial a 15 años fue del 68,1%. Estos

resultados están en el límite superior de los rangos descritos, lo que permite especular con el valor de la intensificación de dosis administrada con IORT durante el procedimiento quirúrgico, la intensificación sistémica de la neoadyuvancia y la recomendación activa de quimioterapia adyuvante.

Liersch y colaboradores⁴⁷¹ exponen, tras analizar una cohorte de pacientes del ensayo CAO/ARO/AIO-94, que la totalidad de las recaídas acontecidas durante el seguimiento, correspondían a pacientes que no presentaron ningún tipo de infraestadificación tras la neoadyuvancia, y manifiestan que la presencia de enfermedad residual ganglionar (ypN+) a pesar de tratamiento neoadyuvante es un factor pronóstico muy desfavorable que incrementa las probabilidades de recidiva tumoral. En este mismo sentido, Fietkau⁴⁷² insiste en que los pacientes que no presentan infiltración ganglionar (ypN0) en el espécimen quirúrgico tras la neoadyuvancia conforman un subgrupo de pacientes con excelente pronóstico (SLE 3 años 87%) independientemente de que reciban o no adyuvancia sistémica. En contraposición, los casos con mayor afectación ganglionar (ypN2) muestran unos resultados comprometidos (SLE 30%) que no se compensan por el empleo de quimioterapia adyuvante, cuestionando su uso en aquellos pacientes refractarios a tratamiento neoadyuvante.

En concordancia a lo publicado, nuestro análisis permite diferenciar subgrupos pronósticos en función de parámetros clínicos y patológicos, con resultados que reproducen las experiencias descritas^{471, 472}. Tras analizar la presente serie, se identifican cuatro factores de riesgo relacionados de forma independiente y significativa con un mayor riesgo de recaída tumoral: el grado histológico, la dosis de radioterapia administrada, la infraestadificación tumoral y el grado de regresión tumoral. La presencia de infraestadificación mural tras el tratamiento preoperatorio casi duplica la supervivencia libre de enfermedad, con una HR 1,946 (IC 1,236-3,065). Un menor grado de regresión tumoral incrementa el riesgo de recaída, con una HR 2,079 (IC 1,266-3,414). Se trata de un dato análogo al comunicado por Rödel¹⁰⁷.

La tasa de metástasis observada en nuestra serie es del 24,5% sin variaciones significativas en cuanto a su incidencia (27,2% vs 22,6%; $p = 0,337$) o patrón de localización anatómica entre intervalos de espera quirúrgica, siendo en ambos casos el pulmón y el hígado los órganos predominantemente metastatizados. Datos similares, en torno a una incidencia del 30% han sido previamente publicados²¹⁹.

Con una mediana de seguimiento de 71,16 meses, se registran 119 muertes, lo que supone una supervivencia global actuarial a 15 años del 47,6% apreciándose diferencias significativas atendiendo al periodo de espera quirúrgico (55,9% vs 70,4%; $p = 0,007$). Esta información es concordante con lo publicado por Kusters (67,1%)³⁷⁷. Con respecto a los factores predictivos independientes de supervivencia global de nuestra serie se han identificado: la localización, el grado histológico, la

inducción con Oxaliplatino, el estadio patológico ganglionar (ypN), el intervalo operatorio, las complicaciones quirúrgicas, así como la quimioterapia adyuvante. Tanto el estadio patológico ganglionar como la administración de quimioterapia de inducción con Oxaliplatino actuaron como factores pronósticos independientes de supervivencia global con un HR de 1,707 (IC 1,088-2,679) y 1,630 (IC 1,058-2,511), respectivamente. La ausencia de administración de quimioterapia adyuvante se asoció de forma independiente con un incremento significativo de éxitus, con una hazard ratio de 1,583 (IC 1,037-2,418).

Estos datos confirman los comunicados en el análisis multi-institucional europeo de IORT³⁷⁷ en el que además de los factores descritos, se consideran factores independientes el sexo y el margen quirúrgico próximo.

Otro aspecto especialmente relevante y debatido es la administración de tratamiento adyuvante tras haber recibido tratamiento quimioradioterápico preoperatorio.

El estudio EORTC 22921²⁵⁵ determina que la administración de tratamiento sistémico adyuvante en pacientes que previamente habían recibido tratamiento neoadyuvante no muestra beneficio significativo ni en supervivencia libre de enfermedad (HR 0,85; IC 0,68-1,04) ni supervivencia global (HR 0,87; IC 0,72-1,04), respectivamente. El subgrupo que se beneficia son aquellos pacientes que exhiben respuesta patológica T (ypT0-2). No obstante, los datos del análisis europeo³⁷⁷ de expertos en tratamiento multimodal con IORT consideran la adyuvancia un factor pronóstico independiente de promoción de control local. Se identifica una reducción significativa del riesgo de recaída local en torno al 6,5%. Como se ha comentado previamente, se considera un factor independiente de promoción de control local en nuestra serie.

En términos generales, los expertos consideran que se debe adaptar su administración, así como los factores terapéuticos, atendiendo a los factores de riesgo individualizados de cada paciente (fundamentalmente intensidad de la respuesta).

5.6. INTERVALO QUIRÚRGICO: CONTROVERSIAS Y OPORTUNIDADES

La QT-RT neoadyuvante es considerado el tratamiento estándar en cáncer de recto localmente avanzado, ya que aumenta el control local y no compromete la toxicidad, y puede incrementar el porcentaje de preservación de esfínter^{217, 219, 473, 474, 475}. También consigue efectos de infraestadificación, regresión tumoral y posible esterilización de la progresión linfática⁴⁷⁶.

La intensidad del efecto preoperatorio sobre el tumor difiere en función del esquema terapéutico empleado. Marijnen¹⁹² advirtió que el “fraccionamiento corto” (25 Gy en 5 fracciones) seguido de cirugía inmediata no generaba una respuesta clínica ni patológica significativa. Sin embargo, los estudios randomizados^{194, 195, 196, 197, 198, 199, 200} no identifican diferencias en preservación de esfínter, complicaciones quirúrgicas, ni supervivencia, pero sí en porcentaje de respuestas patológicas completas (pCR) a favor de cirugía diferida. En estudios no randomizados existen datos análogos a fraccionamiento corto en estudios con RT hipofraccionada^{191, 201, 202, 203}. Nagtegaal⁴⁷⁷ describe una reducción marginal del tamaño tumoral a favor de radioterapia preoperatoria en contraposición a cirugía exclusiva que se justifica en parte por una menor reacción inflamatoria en torno al volumen tumoral (22% vs 10%). Dicha reducción se hace más aparente en el caso de mayor demora quirúrgica¹⁹³.

Francois¹⁸⁴ evaluó los datos de llevar a cabo cirugía temprana (2 semanas) vs diferida (6-8 sm) tras RT preoperatoria (39 Gy en 13 fracciones) sin asociar QT concomitante. Observó que el intervalo de espera quirúrgica prolongado asociaba una mejor respuesta clínica global (71,7% vs 53,1%), pCR (26% vs 10,3%; $p = 0,005$), infraestadificación patológica y una tendencia no significativa en preservación de esfínter (67,7% vs 75,5%). Horn y colaboradores²⁰⁵ también comunicaron una reducción del tamaño tumoral así como una tasa de respuestas completas en torno al 4,4% en esquemas hipofraccionados (31,5 Gy en 18 fracciones). Berger³⁹³ señaló que un intervalo menor de 4 semanas asociaba un porcentaje superior de estadios avanzados debido a una menor regresión neoplásica. Datos similares han sido publicados en diversos estudios¹⁸⁹.

Aunque persiste la controversia respecto al intervalo óptimo quirúrgico en tumores localmente avanzados, existe acuerdo en considerar que se precisa al menos un periodo de 4 semanas para identificar una regresión tumoral suficiente^{183, 184, 185}. Sin embargo, existen estudios^{186, 187, 188} que difieren respecto a esta interpretación.

Teóricamente, intervalos mayores tras neoadyuvancia, asocian mayor respuesta, debido a que la lesión biológica con tendencia a apoptosis y fibrosis reparadora ocasionada por la radiación es un fenómeno tiempo-dependiente^{186, 189, 190}. Esto puede traducirse en una mayor tasa de resecabilidad y, como consecuencia, una potencial promoción de la preservación de esfínter. Por ello, parece razonable proponer intervalos mayores para llevar a cabo la cirugía, permitiéndose así alcanzar la máxima regresión tumoral sin un compromiso de los objetivos de radicalidad quirúrgicos. Hoy en día esquemas fraccionados de QT-RT (50,4 Gy) aceptan como estándar un intervalo de 4-8 semanas en su práctica clínica diaria¹⁹¹. La cirugía llevada a cabo entre las 4-8 semanas posteriores a la QT-RT logra unas respuestas patológicas completas (pCR) en torno al 10%-25% y una infraestadificación tumoral entre el 40%-80%.

Nuestros datos no confirman que a mayor intervalo entre la finalización de la neoadyuvancia y la cirugía, mayor regresión tumoral (TRG 3-4; 41% vs 50,8%; $p = 0,082$), si el incremento del intervalo de tiempo de espera quirúrgico es modesto. El tamaño del residuo tumoral sí que muestra una diferencia reseñable y significativa a favor de un mayor periodo entre la finalización de la quimioradioterapia preoperatoria y la exéresis quirúrgica (74,6% vs 85,9%; $p = 0,012$).

Los estudios que valoran la respuesta al tratamiento concomitante preoperatorio con radioquimioterapia merecen particular interés. Lim²⁰⁴ agrupó a los pacientes en función del periodo en el que se llevaba a cabo el proceso operatorio (4-6 vs 6-8 semanas). Ambos grupos presentaban porcentajes similares de infraestadificación tumoral (47,5% vs 44,4%; $p = 0,548$), reducción del volumen tumoral (34,6% vs 34,2%; $p = 0,870$), respuestas patológicas completas (13,8% vs 15%; $p = 0,740$) y preservación de esfínter (83,9% vs 82,2%; $p = 0,688$). Moore²⁰⁶, sin embargo, sugiere que un intervalo superior a 44 días permite observar un porcentaje superior de pCR (12% vs 19%; $p = 0,27$) e infraestadificación (6% vs 15%; $p = 0,11$), pero dicha diferencia no es significativa estadísticamente. Estos resultados son comparables a los publicados por otros estudios^{207, 208, 209}. Dolinsky⁴⁷⁸ también comunicó un aumento en la infraestadificación pero no en la de pCR ($p = 0,80$). Una probable limitación de este último estudio, es que el intervalo de 2 semanas es demasiado corto para esperar una regresión adecuada.

En nuestra experiencia se observa una mayor proporción de infraestadificación, tanto a nivel mural (54,8% vs 63,6%; $p = 0,110$), como ganglionar (45,8% vs 57,9%; $p = 0,033$), a favor de mayor intervalo quirúrgico. También se objetivó un mayor porcentaje de respuestas patológicas completas (8,8% vs 12,1%; $p = 0,348$), pero ninguna de las diferencias fue significativa.

La hipótesis inicial especula que un intervalo mayor impulsa una mayor preservación como resultado de una mayor regresión morfológica del cáncer. Nuestros datos muestran una proporción superior de cirugía preservadora a favor de mayor demora quirúrgica, pero no significativa (64% vs 68,3%; $p = 0,405$). Los datos publicados en la literatura refrendan esta observación^{185, 186, 209}.

La morbilidad operatoria no muestra diferencias en cuanto al intervalo quirúrgico en los estudios comunicados^{185, 186, 187, 210, 235, 393, 479, 480, 481, 482, 483}. Moore²⁰⁶ describió una mayor tendencia de complicaciones anastomóticas en el intervalo largo (0% vs 7%; $p = 0,05$) y perineales en periodo corto (18% vs 0%; $p = 0,25$).

En la experiencia motivo de este trabajo se identifica una tasa global del 32,1%, sin diferencias significativas en cuanto al intervalo operatorio (28,6% vs 34,4%; $p = 0,278$). Hay una ligera mayor proporción de dehiscencias y fístulas en la mayor demora quirúrgica. Un porcentaje superior de complicaciones se resolvieron con tratamiento conservador en el intervalo más corto. Del mismo modo, no se objetivaron diferencias significativas en cuanto a estancia hospitalaria entre ambos grupos (9,50 vs 10 días; $p = 0,397$). Sin embargo, Tran²¹⁰ informó que un intervalo más prolongado conllevaba una estancia hospitalaria más prolongada; en probable relación a una incidencia superior de neoplasias distales. La mortalidad postoperatoria inmediata fue de 1,49%, similar a la publicada en la literatura (3-7%)^{210, 235, 479, 480, 481, 482}, sin diferencias entre grupos. El shock séptico y la peritonitis son las causas principales asociadas a mortalidad.

En cuanto a parámetros clínicos evolutivos, el estudio Lyon R90-01¹⁸⁴ presentó datos comparables, respecto a control local y supervivencia global a 3 años (78% vs 73%) entre grupos, al igual que Nagtegaal⁴⁷⁷. Tampoco se publicaron diferencias con un seguimiento de 6,3 años¹⁸⁵. Dentro de los estudios con quimioirradiación concomitante, tampoco se apreciaron diferencias en supervivencia libre de enfermedad ($p = 0,1165$) ni global ($p = 0,8386$), aunque el periodo de seguimiento es demasiado corto (5-63 meses). Numerosos estudios confirman estos datos^{183, 484}. En contraposición, ocasionalmente se ha descrito una influencia negativa en la supervivencia si el intervalo era mayor⁴⁸⁵, pero esta observación debe ser considerada con cierta reserva, ya que la mayoría de casos recibían una dosis menor y la EMT no se realizó como parte del estándar quirúrgico.

En nuestra serie, sí que se observaron diferencias reseñables a favor de una mayor demora quirúrgica, tanto a nivel de supervivencia libre de enfermedad (69,9% vs 74,9%; $p = 0,233$), control local (90,4% vs 94,5%; $p = 0,123$) y significativas en supervivencia global (55,9% vs 70,4%; $p = 0,014$). Estos resultados señalan que el intervalo entre la finalización de la neoadyuvancia y la exéresis quirúrgica es

un factor pronóstico significativo e independiente en el caso de la supervivencia global (HR 0,657; IC 0,437-0,987).

La influencia del periodo de espera en la realización del procedimiento quirúrgico en la recaída local puede reducir su importancia como factor pronóstico como resultado del contexto de intensificación radioterápica. Además, pese a realizar una cirugía temprana (intervalo corto), los tejidos circundantes a riesgo continúan experimentando los efectos a largo plazo de la irradiación.

Teóricamente, intervalos más prolongados asocian un mayor riesgo de micrometástasis y conllevan un compromiso de la supervivencia libre de enfermedad. Paradójicamente, en nuestra serie objetivamos un beneficio, aunque no significativo, a favor de una mayor demora en la realización del procedimiento quirúrgico. Esta observación puede verse enmascarada debido a la administración previa de quimioterapia de inducción a dosis completa con Oxaliplatino.

Por tanto, a pesar de mostrar diferencias tanto en la infraestadificación como en el grado de regresión a favor de un periodo más prolongado en el tiempo, su importancia como factor pronóstico puede verse favorecido como consecuencia de la administración del tratamiento multimodal de intensificación local y sistémico.

6. CONCLUSIONES

*"La experiencia de hoy alecciona para el mañana
y abre los ojos para los errores de ayer"*

Anónimo

1. El tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto localmente avanzado es factible, tolerable y modulable con la incorporación de componentes innovadores de intensificación locorregional y sistémica (radioterapia intraoperatoria e inducción sistémica). Actualmente se recomienda como estrategia de elección en la práctica clínica. Se incorpora la valoración de la respuesta en el espécimen quirúrgico como nuevo factor decisivo en la predictibilidad evolutiva de la enfermedad oncológica.

2. La prolongación moderada del intervalo de tiempo en la espera quirúrgica post-neoadyuvancia no mejora significativamente la incidencia de esterilización completa de cáncer (categoría ypT0N0), ni de infraestadificación en el tumor primario, así como tampoco la intensidad de la respuesta patológica medida mediante la escala TRG. Sin embargo, modifica significativamente la distribución de categorías ypT0-2, la infraestadificación ganglionar y la disminución en el tamaño del residuo tumoral.

3. La prolongación moderada del intervalo de tiempo en la espera quirúrgica no compromete los resultados de la práctica quirúrgica (tasa de complicaciones, estancia hospitalaria, mortalidad operatoria) y disminuye el número de colostomías permanentes realizadas.

4. Un intervalo quirúrgico post-neoadyuvancia superior a 42 días no compromete la supervivencia libre de enfermedad, y se comporta como un evento favorable respecto a la supervivencia global. Este dato se observa en el contexto de una estrategia de tratamiento multimodal optimizada en sus componentes diagnósticos y terapéuticos durante un periodo de 17 años.

5. En los subgrupos de particular interés clínico, como la localización tumoral en tercio distal rectal o la respuesta histológica favorable, la práctica quirúrgica no se ve modificada respecto al criterio de preservación del complejo esfinteriano ano-rectal.

6. En pacientes con intervalo quirúrgico extremo (> 57 días) no se observa una mayor incidencia de efectos locales post-neoadyuvancia favorables, con potencial interés en la modificación de la práctica clínica.

7. Es factible explorar el periodo de espera quirúrgico como oportunidad de diseño de estrategias innovadoras en neoadyuvancia adaptadas a la calidad de la respuesta tumoral.

7. ANEXO

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN: BIOMARCADORES

Los Departamentos de Oncología y Anatomía Patológica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón desarrollan diversas acciones de investigación biomédica en el estudio de biomarcadores del modelo neoadyuvante del cáncer de recto localmente avanzado. Los proyectos específicos de desarrollo bio-tecnológico y predictibilidad de imagen y expresión molecular incluyen:

- Estudio prospectivo de la imagen molecular en estadificación, re-estadificación, valoración de la respuesta post-neoadyuvante y predictibilidad del pronóstico evolutivo
- Estudio prospectivo de la expresión molecular de p53, Ki 67, VEGFR, EGFR, erb2, E-catherina, β catherina, Cox2 en la evaluación de respuesta a tratamiento preoperatorio.
- Correlación prospectiva entre imagen, expresión molecular y resultados evolutivos

Por ello, se incluye este anexo con actualización del creciente interés de biomarcadores en cáncer de recto localmente avanzado.

EL efecto de la QT-RT se debe en gran medida al daño acontecido en el ADN, el cual ocurre directamente a través de la ionización dentro de la molécula de ADN o indirectamente a través de la acción de radicales libres^{486, 487}.

El daño nuclear ocasionado provoca un porcentaje de lesiones en el ADN, ya sea en forma de roturas simples o dobles de cadena, lesión en bases nitrogenadas y entrecruzamiento del ADN-ADN y ADN-proteínas.

Tanto las células normales como las tumorales pueden reparar la rotura doble de cadena mediante dos mecanismos atendiendo a la fidelidad en la reparación, fase del ciclo celular y tipo de tejido. Dichos mecanismos son: reparación por recombinación con cromosomas homólogos y reparación por unión de extremos no homólogos. A través de dichos mecanismos, se genera tanto la acción antitumoral como los efectos secundarios⁴⁸⁸.

A continuación se explicarán las 4 causas principales de sensibilidad, que puedan aparecer solas, o combinadas entre sí:

1. Los tumores con pobre respuesta a la quimioradioterapia, a menudo muestran un alto porcentaje de células hipóxicas y/o fallo de la reoxigenación durante la administración de

tratamientos. Por este motivo, el daño ocasionado por los radicales libres, resultado de la ionización, en el ADN no es suficiente para la muerte celular.

2. Es bien conocido que las células localizadas en la fase de proliferación son más sensibles a quimioradioterapia.

3. Variación en los mecanismos de reparación del ADN, el cual se relaciona con la curación.

4. Quimioradio sensibilidad inherente: es debida a la susceptibilidad genética individual de cada paciente; por ello, a partir de perfiles genéticos se pueden elaborar marcadores moleculares de respuesta⁴⁸⁹.

Además del aspecto clínico del tratamiento multidisciplinar del cáncer colorrectal localmente avanzado, hoy se tiende a dar gran importancia al aspecto molecular. Las investigaciones recientes se centran en la búsqueda de biomarcadores moleculares que diferencien a priori los pacientes en función del grado de respuesta al tratamiento neoadyuvante. Desde un punto de vista sistemático, se puede hacer dos grandes subgrupos, el primero relacionado con el análisis *genómico-global* y el otro con el análisis de *biomarcadores únicos o múltiples*⁴⁹⁰.

7.1. ANÁLISIS GENÓMICO GLOBAL

7.1.1. PERFILES DE EXPRESIÓN GENÉTICA

La expresión de matrices (microarray) es el método más empleado en el análisis simultáneo de miles de genes permitiendo al mismo tiempo valorar su expresión bajo diferentes condiciones. Lo anterior deriva de la necesidad de analizar la inmensa información procedente de los grandes proyectos de secuenciación del genoma y, además, permiten elaborar mapas precisos de transcripción que proporcionan información indirecta de los niveles de proteínas.

Constan de miles de conjuntos ordenados de moléculas de ADN de *secuencia conocida*, depositados en un soporte sólido como el cristal, el silicio o el nylon.

Permiten la medida simultánea de los niveles de expresión de miles de genes mediante *sondas*: secuencias de ADN conocidas, inmovilizadas ordenadamente, en un solo proceso de hibridación y con una mezcla compleja de ADN o ARN (dianas: ADN o ARN marcado).

Por consiguiente, una definición más precisa, sería la medición de los niveles de transcritos (mARN) de un gran número de genes simultáneamente para determinar qué genes se están expresando en la célula. Se basan en tecnologías basadas en la hibridación o fluorescencia.

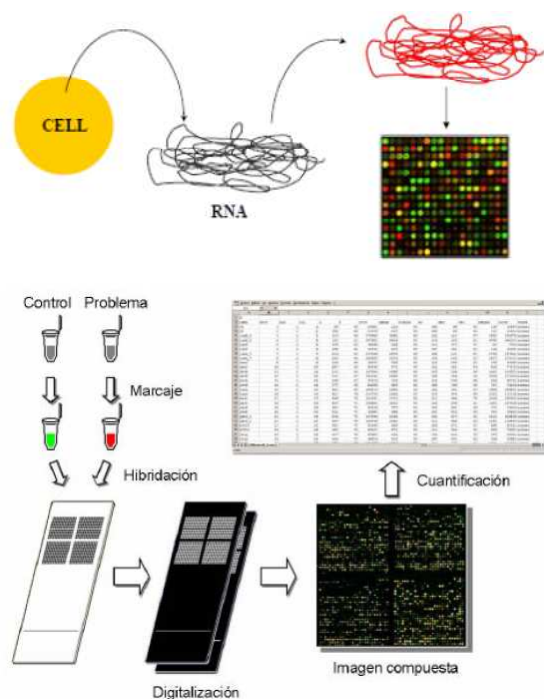


Figura 46: Proceso de elaboración de microarrays.

Numerosas investigaciones han analizado los perfiles genéticos de respuesta a quimioradioterapia en cáncer colorrectal. Se debe previamente subclasificar los estudios “*in vivo*” (tumores primarios) de los “*in vitro*” (perfiles de líneas celulares cancerosas).

De los estudios “*in vivo*”, el primero publicado valoraba las biopsias pretratamiento de 30 pacientes mediante microarray de cADN⁴⁹¹. La respuesta fue definida como infraestadificación T. Se constataron 54 genes con expresiones diferentes entre respondedores y no al tratamiento. La respuesta se predijo con acierto en el 83% de los pacientes. Cuando la respuesta se cuantificó por TRG no se objetivaron diferencias en la expresión génica. Un estudio de seguimiento indicó que dichos genes podían predecir la recurrencia local y supervivencia libre de enfermedad⁴⁹².

En un periodo corto de tiempo, el grupo japonés⁴⁹³ publicó su análisis, basándose en grados de regresión histopatológica, encontraron diferencias en 33 genes, y consiguieron una precisión del 88,6%.

Kim y colaboradores⁴⁹⁴ identificaron 261 genes diferenciadores, tomando como base el grado de regresión de Dworak⁴⁰³. Demostraron una precisión en torno al 84-87%.

De modo similar, Rimkus⁴⁹⁵ estudió 43 pacientes con tumores localmente avanzados empleando como punto final el grado de respuesta histopatológica de Becker⁴⁹⁶, identificó 42 genes implicados en los diferentes grados de respuesta; que presentaban una especificidad del 30%. Brettingham-Moore⁴⁹⁷ generaron una clasificación de expresión de genes basándose en el grado de regresión de Mandard⁴¹⁰, respuesta metabólica (cuantificado por PET) e infraestadificación UICC. La sensibilidad y especificidad para predecir esta clasificación se encontraba en torno al 82% y el 30%, respectivamente.

Casado y colaboradores⁴⁹⁸ seleccionaron genes mediante tecnología SAGE “*Serial Analysis Gene Expression*” (ésta permite comparar los perfiles de expresión, determinando así los genes activados o silenciados, e intentar determinar la causa que ocasiona la patología) para evaluar los cambios dinámicos en el transcriptoma (conjunto complejo de transcritos) de pacientes refractarios (TRG 0-1). De ese modo, se puede desarrollar un modelo que sea capaz de predecir a priori la respuesta clínica. Dicha técnica genera problemas con la secuenciación masiva, es muy sofisticada y laboriosa y, por tanto, reducida a un limitado número de laboratorios.

Se analizaron 53 genes (24 provenientes de SAGE y 29 de la literatura) mediante PCR-cuantitativo (qPCR). El grado de regresión fue definido por la gradación de Dworak⁴⁰³ (TRG 2-4 vs 0-1). Se obtuvo un patrón, formado por 13 genes que predecían la respuesta con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 82%. Se elaboró un patrón basado en una puntuación, que identificaba los pacientes con alto riesgo de recurrencia en el análisis univariable (SLE 3 años; 64% vs 90%; $p = 0,001$) y

en el multivariable (HR 4,35; 95% IC 1,2-15,75; $p = 0,02$). Este se mantiene como único factor pronóstico estadísticamente significativo.

References	No. of patients	Sample	Radiation dose (Gy)	Tumor content (%)	Chemotherapy regimen	Array platform	No. of probes	Definition of responder	No. of differentially expressed genes	Accuracy of prediction (%)	Prediction in testing set (%)
Ghadimi et al.	Training: 23 Testing: 7	Biopsy before CRT	50.4	NS	Intravenous 5-FU	NCI cDNA and oligonucleotide array	9,984; 22,231	T-level downsizing (14/30)	54	83 (19/23)	86 (6/7)
Watanabe et al.	Training: 35 Testing: 17	Biopsy before radiotherapy	50.4	≥ 70	None	Affymetrix U95Av2	10,000	TRG 2 or 3 (JSCCR) (13/52)	33	89 (31/35)	82 (14/17)
Kim et al.	Training: 31 Testing: 15	Biopsy before CRT	50.4	60–90	5-FU + LV (20) Cap (22) Cap + Irinotecan (4)	Affymetrix U133A	22,283	Pathological complete response (15/46)	95	84 (26/31)	87 (13/15)
Rinkus et al.	Training: 43 Testing: 0	Biopsy before CRT	45	10–100	Intravenous 5-FU	Affymetrix U133 Plus 2.0	54,675	TRG 1 (Becker et al.) (14/43)	42	81 (35/43)	NS
Daemen et al.	Training: 36 Testing: 0	At two timepoints	45	NS	Cap + Cetuximab	Affymetrix U133 Plus 2.0	54,675	TRG 1 (Wheeler et al.)	5 (+10 proteins)	92 (33/36)	NS
Nishioka et al.	Training: 17 Testing: 3	Biopsy before CRT	40	≥ 70	S-1	Customized DNA array	132	TRG 2 or 3 (JSCCR) (10/17)	17	NS	NS

Tabla 56: Resumen de estudios con microarrays para predecir al respuesta al tratamiento preoperatorio⁴⁹⁹.

La falta de validación independiente entre estudios y la discrepancia entre la lista de genes, puede ser atribuida a múltiples factores. El primero de ellos es la heterogeneidad de la población de estudio, ya sea a nivel demográfico, o contemplando la diversidad de los esquemas terapéuticos. Esto dificulta la interpretación y limita la capacidad de generar un algoritmo fiable.

Los estudios de “microarrays” son costosos en términos de tiempo y dinero; esto, desafortunadamente, limita el tamaño de la muestra e interfiere, a su vez, en la potencia del estudio. Las investigaciones con microarrays proporcionan un ingente número de variables en un número pequeño de pacientes. Se debe intentar optimizar el número de genes a estudiar.

La discrepancia entre la lista de genes predictores puede ser atribuido a la discrepancia en la definición de respuesta. Algunos estudios clasifican a los pacientes en “respondedores” versus “no respondedores”, mientras que otros comparan “parciales” versus “completos”. Sin embargo, los marcadores con una respuesta precisa, se pierden, si los pacientes con respuesta completa se comparan con los de respuesta parcial.

Hoy en día, hay evidencias que apuntan al incremento del intervalo entre la finalización de la neoadyuvancia y la cirugía⁴⁰⁵, como el factor más relevante para alcanzar respuestas completas.

Otro parámetro de confusión, es la definición de respuesta. El criterio RECIST y WHO de medición de respuesta, se basa en la reducción del volumen tumoral, sin embargo el tamaño del tumor residual se considera un medidor de respuesta más adecuada. La valoración del tumor residual se puede basar en el grado de regresión, sistema de gradación patológico o la infraestadificación de T.

Otro factor a tener en cuenta, es que la mayoría de los estudios son retrospectivos: de ahí la necesidad de elaborar estudios prospectivos que permitan validar los datos y así extrapolar conclusiones.

Otro inconveniente, es que las matrices son una potente herramienta de obtención de datos, por lo que surge la necesidad de estudiar exclusivamente las vías de señalización^{500, 501} en vez de la totalidad de los genes implicados.

A pesar de las limitaciones⁵⁰², el análisis de expresión génica es la herramienta más apropiada para estratificar a los pacientes en función de su riesgo real y así poder administrar el tratamiento más adecuado.

En los *estudios “in vitro”*, fue Eschrich^{503, 504} el primero en informar sobre la expresión génica, basándose en modelos de sensibilidad a la radioterapia en líneas celulares de cáncer colorrectal. Se apoyaba en algoritmos de regresión; lo que le llevó a crear un nuevo concepto denominado: *índice intrínseco de radiosensibilidad*. Este permitía diferenciar los respondedores definidos como una infraestadificación en T, de los no respondedores ($p = 0,03$). Ojima y colaboradores⁵⁰⁵ estudiaron tres líneas celulares, encontrando 159 genes implicados en la radio-resistencia.

En un estudio similar, Spitzner y colaboradores⁵⁰⁶ observaron que había numerosas rutas y genes implicados en la quimioradio-sensibilidad, tales como: MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase), insulina y Wnt-señal, genes del ciclo celular y nuevas potentes dianas como STAT3 y ERBB2.

En este subgrupo se objetivaron menor número de solapamientos debido a la heterogeneidad de los estudios; ya que unos valoran la quimioradio y otros sólo la radiosensibilidad. Del mismo modo que los estudios anteriores, la traslación de los resultados a la práctica clínica sigue siendo un reto futuro.

7.1.2. ABERRACIONES CROMOSÓMICAS

La aneuploidia cromosómica es un suceso frecuente en el cáncer colorrectal^{507, 508}; se especula que las diferencias en la respuesta a los tratamientos se pueden relacionar con las diferencias en los niveles de ADN.

El primero de los estudios que intentó resolver esta cuestión, analizó mediante hibridación comparada (comparative genomic hybridization, CGH) las biopsias de 42 pacientes. Concluyó que las ganancias cromosómicas de 7q32-q36 y 7q11-q31, así como la amplificación de 20q11-q13, se asociaban

con una mayor sensibilidad a la quimioradioterapia preoperatoria⁵⁰⁹. Sin embargo, explica que existe una alta probabilidad de que el cambio en el número de copias fuera detectado por azar; por lo que se precisa de una validación independiente. En un estudio más reciente, Chen y colaboradores⁵¹⁰ usaron una matriz de oligonucleótidos (la diferencia, es que la muestras se hibridan por separado en dos microarrays idénticos) para detectar las alteraciones en el número de copias e intentar correlacionarlas con la pCR. Especificó que la pérdida del cromosoma 15q11.1-q26.3 se asociaba a los no respondedores, mientras que la pérdida de 12p13.31 se correlacionaba con respuesta completa.

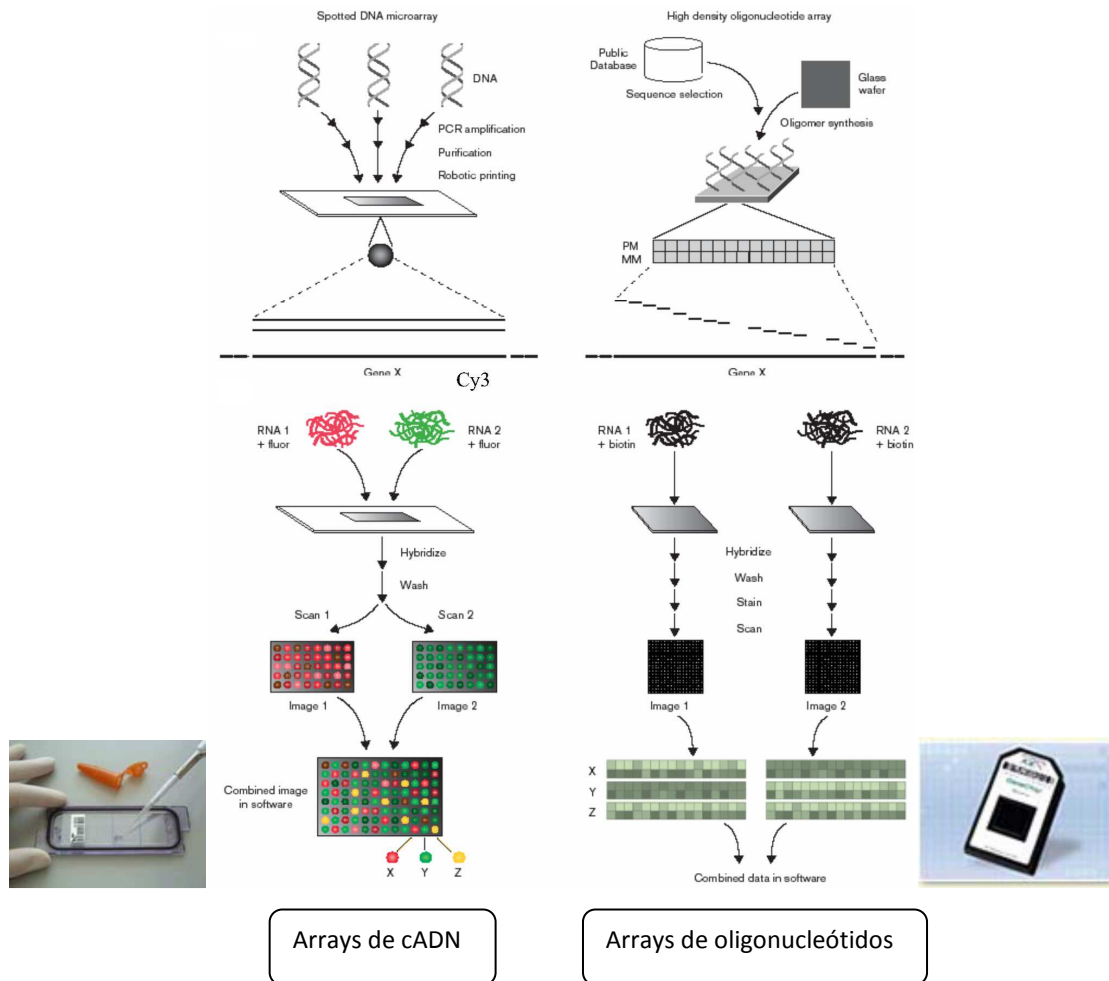


Figura 47: Diferencia entre los tipos de microarrays.

7.2. ANÁLISIS DE BIOMARCADORES

7.2.1. MUTACIONES EN ADN EN LA RUTA RAS-MAPK

Las proteínas procedentes del gen RAS han sido implicadas en el desarrollo de radioresistencia tumoral. La acción del protooncogén está ligada a la transducción de señales del EGFR y ligada a cinasas RAF y MAP. La activación de proteínas RAS depende de modificaciones postraduccionales por medio de la prenilación, un paso crítico mediado por la farnesiltransferasa, que se encuentra unida a la proteína RAS dentro de la membrana plasmática. El v-ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS), es un miembro de la familia de las proteínas GTP-ligando, involucradas en la señal de transducción^{511, 512}, y que juega un importante papel en la carcinogénesis.

Un alto porcentaje de los carcinomas colorrectales se caracteriza por la activación de la mutación de dicho oncogén⁵¹³. La expresión y activación del oncogén RAS, junto con otros como el c-MYC o el p53 mutado, proporcionan radioresistencia en cultivos celulares. Los inhibidores de la prenilación del RAS muestran una disminución de la radioresistencia “in vitro”^{514, 515, 516, 517}.

Luna-Pérez y colaboradores⁵¹⁸ correlacionaron la respuesta al tratamiento preoperatorio al estado mutacional de KRAS. Analizaron los codones 12, 13 y 61, mostrando que la expresión nativa de k-ras se asociaba a mayor respuesta en contraposición a su estado mutado. Cabe señalar, que los autores emplearon tejido irradiado para el análisis; aunque datos recientes sugieren que el tratamiento preoperatorio no modifica el estado mutacional de KRAS⁵¹⁹. En contraposición, Zauber⁵²⁰ detectó mutaciones en el 34% de los pacientes (18/53) y aseveró que la presencia de la mutación KRAS no era indicativa de regresión tumoral.

Poco después, Gaedcke⁵²¹ informó de una frecuencia del 48% de la mutación en los codones 12, 13, 61 y 146. La ausencia de cualquiera de estas mutaciones se relaciona con una mejor respuesta. También detectó diferencias de sensibilidad, cuando la mutación se agrupaba generando cambios de aminoácidos; la mutación G12V se asociaba a porcentajes más elevados de regresión que la de G13D ($p = 0,012$).

Más recientemente, García-Aguilar⁵²² afirmó que la presencia de mutaciones KRAS era más probable encontrarla en pacientes resistentes.

Los datos contradictorios que aparecen en los estudios, muestran que no es suficiente determinar la mutación de KRAS, sino el cambio de aminoácido. Esta aseveración se apoya en investigaciones previas. Estas sugieren que el grado de agresividad depende de la forma de la mutación^{523, 524}, y esa forma específica de mutación puede activar diferentes vías reguladoras y distintas rutas oncogénicas.

De Roock⁵²⁵ recientemente concluyó que los pacientes con cáncer colorrectal metastásicos, y que presentaban la mutación G13D Kras, eran más sensibles al tratamiento con inhibidores del EGFR (Cetuximab), comparado con otro tipo de mutaciones en Kras. Esto fue confirmado “in vitro”, donde las células con mutación G12V eran resistentes a Cetuximab en contraposición a los que presentaban la mutación G13D o Kras nativo.

7.2.2. POLIMORFISMOS DE UN NUCLEÓTIDO

Es el tipo más frecuente de cambio en el ADN. Se define como, *locus*, presente en dos o más alelos distintos. El más raro tiene una frecuencia mayor o igual al 1% en la población general. El polimorfismo de un solo nucleótido (SNPs) se presenta cuando un nucleótido es remplazado por otro⁵²⁶. Se ha demostrado que los haplotipos (conjunto de SNPs asociados en un cromosoma) específicos y polimorfismos se asocian a fenotipos clínicos. Por ejemplo, la expresión de G-alelo en el SNP rs 6983267, localizado en el cromosoma 8q24, confiere un incremento de riesgo de desarrollar cáncer colorrectal^{527, 528, 529}. Por tanto, se especula que los polimorfismos genéticos codifican genes que pueden influenciar en la respuesta individual a la quimiorradioterapia⁵³⁰.

Un lugar destacado ocupa, la timidilato sintetasa (TS), responsable de la síntesis de novo de 2'-deoxitimidina-5'-monofosfato (dTMP), para la que el 5,10-metilen-tetra-hidrofolato (CH_2THF), es el donante del grupo metilo. dTMP es requerido para la síntesis de ADN, y será, en consecuencia, fosforilada dos veces, antes de su incorporación al ADN en forma de deoxitimidina trifosfato (dTTP).

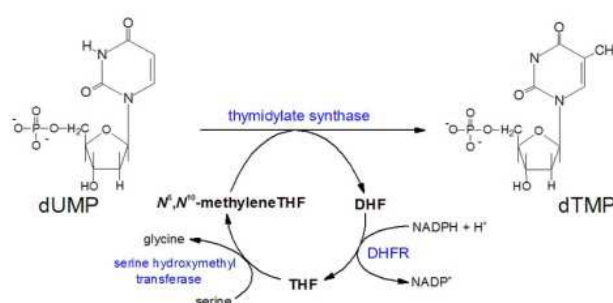


Figura 48: Acción de la timidilato sintetasa.

La TS es inhibida por los análogos de nucleótidos y por los folatos. Las células proliferantes, son vulnerables a la modulación bioquímica de 5FU por los tetra-hidrofolatos (CH_2THF). El 5FU activado (FdUMP) crea un complejo estable con la timidilato sintetasa y CH_2THF , anulando la actividad enzimática y paralizando la síntesis de ADN. Por lo tanto, la TS es una diana esencial para la quimioterapia⁵³¹.

Varios estudios sugieren que los niveles intratumorales de TS, se correlacionan con la supervivencia, siendo por tanto considerado un factor pronóstico independiente para la recurrencia local/regional, metástasis a distancia, supervivencia libre de enfermedad y general^{532, 533, 534}. Diversos estudios demuestran que los niveles bajos de TS, asocian tasas de respuestas de tres a diez veces mayores comparados con los pacientes con niveles altos⁵³⁵. Aunque un estudio recientemente publicado por Conradi⁵³⁶ y avalado por otros autores⁵³⁷ concluye que el genotipo de TS no se asocia a parámetros clínicos relevantes. En contraposición, otros^{538, 539} demostraron que sí tiene un impacto significativo en el grado de regresión.

La sobreexpresión de p53 y de TS se asocia a la resistencia a 5FU y por tanto a un deficiente pronóstico^{540, 541, 542, 543, 544, 545, 546}. Villafranca y colaboradores⁵⁴⁷ fueron los primeros en correlacionar los polimorfismos en la TS y la respuesta al tratamiento neoadyuvante. De acuerdo con el número de tandemes repetidos, los pacientes se clasificaron en genotipos. Los homocigotos para la triple repetición (3/3) presentan un 22% de infraestadificación comparado con un 60% en homocigotos para doble repetición 2/2 o heterocigotos 2/3 ($p = 0,002$)⁵⁴⁷. De los pacientes que alcanzaron pCR, el 11% eran del grupo 3/3 mientras que el 89% eran del grupo 2/2 y 2/3 ($p = 0,06$). Concluyó que el genotipo de TS era indicador de la infraestadificación tumoral.

First author (reference)	No. analyzed	Biomarker	CRT treatment	Endpoint measured	Notes
Jakob	<i>n</i> = 22 3/14 tumors + for TYMS	PCR/RNA derived from tumor, + if tumor expressed ≥ 1.20 TS cDNA	50.4 Gy/FU	TRG	Low TYMS expression associated w/ increased tumor regression
Okonkwo	<i>n</i> = 25 8/25 tumors were +	IHC, + if >10% of cells showed cytoplasmic staining	45 Gy/FU	Responsive: no residual tumor or minimal mucosal or submucosal tumor w/ no lymph node metastasis Nonresponsive: invasive tumor in muscularis propria w/ or w/o lymph node metastasis	1/12 tumors classified as responders expressed TYMS, whereas 7/13 tumors classified as nonresponders expressed TYMS (no statistical support of this conclusion)
Stoecklacher	<i>n</i> = 39 29/39 tumors were TYMS 2/2, 2/3C, or 3C/3C; 2/6/39 tumors were +6bp/+6bp	PCR/DNA/RNA: tumor DNA used to determine TYMS genotypes	50.4 Gy/FU	TRG	Not significant
Negri	<i>n</i> = 54 32/54 tumors were high expressing	IHC, expression according to visual grading system: 0, 1: low intensity; 2, 3: high intensity	40–45 Gy alone or + FU and oxaliplatin	Responding vs. nonresponding in pathology specimens Responding: evidence of pCR or residual carcinoma microfoci 0.3 to 0.9 cm Nonresponding: large residual carcinoma	In the preoperative CRT group (<i>n</i> = 19), patients w/ high TYMS expression had higher rate of responders
Saw	<i>n</i> = 58 37/58 tumors were +	IHC, + if any tumor cells stained +	45–50.4 Gy alone or + FU/LV	TRG/CSS/LR/T-stage downstaging	Lack of TYMS expression correlated with tumor T-stage downstaging after CRT but not after RT alone
Spindler	<i>n</i> = 60 25% tumors were TYMS 2/2; 45% were TYMS 2/3; 30% were TYMS 3/3	PCR/DNA germline DNA extracted from blood to determine TYMS genotype	65 Gy/UFT/LV	TRG	TYMS2/2 patients had more tumor regression than TYMS3/3 or TYMS2/3 patients
Villafranca	<i>n</i> = 65 13/65 tumors were TYMS 2/2; 27/65 were TYMS 3/3; 25/65 were TYMS 2/3	PCR/DNA: tumor DNA used to determine TYMS genotype	45–54 Gy +FU/folinic acid or tegafur/LV or FU/carboplatin or FU/oxaliplatin	T-stage downstaging/OS/ DFS	TYMS2/2 and TYMS2/3 patients achieved higher T-downstaging than TYMS3/3 patients
Bertolini	<i>n</i> = 91 84.5% of tumors were +	IHC, + if >15% of tumor cells stained +	50 Gy/FU	TRG/T-stage downstaging/ DFS/OS	No correlation
Terrazzino	<i>n</i> = 125 28/125 tumors were TYMS 2/2; 26 were TYMS 2/3G; 23 were TYMS 2/3C; 10 were TYMS 3G/3G; 22 were TYMS 3G/3C; 14 were TYMS 3C/3C; 1 was TYMS3/4	PCR/DNA: germline DNA extracted from blood used to determine TYMS genotype	45–50.4 Gy +FU or FU/LV or FU/oxaliplatin or FU/carboplatin	TRG	No correlation

Tabla 57: Estudios que valoran expresión/polimorfismo TS y valoración de tratamiento⁵⁴⁸.

Saw⁵⁴⁹ encontró que las biopsias negativas para TS eran predictoras de infraestadificación en el grupo de QT-RT ($p = 0,047$) pero no en el de RT exclusiva.

Jakob y colaboradores⁵⁵⁰, observaron que los respondedores (según el grado de regresión) presentaban baja expresión de TS, en contraposición a los no respondedores⁵⁵¹ ($p < 0,05$). Si atendemos a los niveles de TS y TP (timidina fosforilasa), observamos que los pacientes no respondedores a tratamiento, presentan altos niveles de TS y baja expresión TP, objetivándose una correlación significativa en control local⁵⁵². Dichos resultados son similares a los aportados por Jakob⁵⁵³. Numerosos estudios relacionaron la expresión de TS y TP entre los respondedores a la QT-RT basada en 5FU^{539, 554, 555, 556}.

Negri y colaboradores⁵⁵⁷ evaluaron la expresión de TS atendiendo a la intensidad de tinción. Si atendemos a la totalidad, no se objetivó correlación entre TS y supervivencia. Sin embargo, si analizamos los que recibieron tratamiento preoperatorio, se observó que los que presentaban intensidad de tinción alta presentaban significativamente mayor proporción de respondedores (88% vs 12%; $p = 0,015$).

Spindler⁵³⁸ usó ADN germinal para comparar los polimorfismos repetidos de TS con los de EGFR Sp1-215 y de EGFA61G. Concluyó que la combinación 2/2 TS con el heterotipo EGFA61G y EGFR Sp1-216 (variante T) encontraba un 64% de respondedores completos versus 21% en el no combinado. Este

grupo combinado era capaz de identificar correctamente al 90% de los no respondedores y al 41% de los respondedores completos.

Por tanto, la mayoría de los estudios demostraron una asociación significativa entre expresión de TS y los parámetros clínicos. Tres mostraron mejores resultados en los pacientes que expresaban niveles bajos o ausentes de TS.

No hay suficiente evidencia para mantener que el uso de la cuantificación de la proteína de TS sea predictora de respuesta al tratamiento.

Otro ejemplo de relevancia, es el *factor de crecimiento epidérmico (EGFR)*, que se encuentra involucrado en la regulación de muchos procesos, tales como la proliferación, apoptosis y diferenciación celular. Su sobreexpresión se asocia a la radioresistencia en estudios “in vitro”^{558, 559}. La mayoría de los estudios no encuentra relación entre la reactividad a EGFR y el grado tumoral. Tan sólo uno, muestra que la expresión elevada de EGFR se relaciona con una pobre supervivencia⁵⁶⁰. La expresión de EGFR se asocia con una mayor agresividad y por tanto, una peor supervivencia, por lo que se ha analizado su implicación pronóstica en numerosos estudios.

Giralt³⁰¹ encontró que el 4% de los pacientes que expresaban EGFR alcanzaban respuestas completas, comparado con el 23% de los que no lo expresaban ($p = 0,006$). Los pacientes EGFR positivos presentan una supervivencia libre de enfermedad inferior a aquellos que no lo expresan ($p = 0,003$). Los pacientes que presentan mayor intensidad de tinción ($> 50\%$ células) presentan una supervivencia libre de enfermedad (SLE) menor ($p < 0,001$). Kim y colaboradores³⁰² muestran que la expresión elevada de EGFR se asocia, de manera significativa estadísticamente, con estadios localmente avanzados (pT3-4) ($p = 0,043$).

El análisis multivariable reveló que la baja expresión de EGFR era un factor predictor significativo de infraestadificación tumoral.

Spindler y colaboradores⁵⁶¹ valoraron los SNPs en células germinales, averiguando que la sustitución de G por T en la posición 216 del promotor, provocaba que los heterocigotos⁵³⁸ (GT o TT) presentaban mayor porcentaje de respondedores que los homocigotos GG (64% vs 33%; $p = 0,023$).

En resumen, sólo un estudio muestra la relación entre la positividad/negatividad de EGFR y la valoración de respuesta. Esto puede ser debido, a que la intensidad de tinción no es un método adecuado para valorar la expresión de EGFR.

Dos de los cuatro estudios, han encontrado relación entre la expresión cuantitativa de EGFR y los resultados clínicos.

Por ello, la valoración del polimorfismo de EGFR podría ser considerado un potencial biomarcador en la práctica clínica.

First author (reference)	No. analyzed	Biomarker	CRT treatment	Endpoint measured	Notes
Spindler	<i>n</i> = 48 28/48 tumors were +	IHC, + if ≥ 1 % of tumor cells stained +; 0: <1%; 1: 1–10%; 2: 10–25%; 3: 25–50%; 4: >50% Intensity: +, ++, +++	65 Gy/UFT /LV	TRG	No correlation
Spindler	<i>n</i> = 60 43% tumors were EGFR G/G; 38% were EGFR G/T; 19% were EGFR T/T 45% tumors were EGF A/A; 40% were EGF A/G; 15% were EGF G/G	PCR/DNA, germline DNA extracted from blood to determine EGFR and EGF genotype	65 Gy/UFT/LV	TRG	Combining TYMS 2/2 w/ EGFA61G SNP and EGFRSp1-216 SNP predicts for increased tumor regression
Giralt	<i>n</i> = 87 52/87 tumors were +	IHC, + if >5% of cells stained +; 1: <5%; 2: 5–25%; 3: 25–50%; 4: 50–75%; 5: >75% Staining intensity graded 0–3 EGFR >50 was applied to >50% of tumor cells staining + or Grade 3 intensity	45–50.4 Gy alone or + FU/LV or UFT/LV	pCR rate DFS/LR/OS/ metastasis-free survival	+EGFR tumors associated w/ decreased pCR rate and decreased DFS; tumors w/ >50% of cells staining +EGFR had worse DFS
Bertolini	<i>n</i> = 91 63.3% of tumors were +	IHC, + if ≥ 1 % of tumor cells stained +	50 Gy/FU	TRG/T-stage downstaging/ DFS/OS	No correlation
Kim	<i>n</i> = 183 140/183 tumors were +	IHC, + if ≥ 1 % of tumor cells stained +; 0: none; 1: 1–25%; 2: 26–50%; 3: 51–75%; 4: 76–100% Staining intensity graded 0–3 Staining intensity and extent score combined (0–7) 4–7 scores: high expression	50 Gy/FU/LV	TRG/T-stage downstaging	Low EGFR associated w/ increased T-stage downstaging

Tabla 58: Estudios que valoran la expresión EGFR⁵⁴⁸.

Otro ejemplo, los polimorfismos del gen TGFB1 (factor de crecimiento transformante beta1).

Se trata de una proteína de secreción que realiza diversas funciones, como el control del crecimiento, la proliferación, la diferenciación y la apoptosis. Actúa sinérgicamente con TGF α en la inducción de la tumorigénesis. Schirmer⁵⁶² demostró que los pacientes que presentaban la variante Pro25 en el TGFB1 desarrollaban una elevada toxicidad aguda durante la neoadyuvancia basada en 5FU. En consecuencia deducimos, que el valor predictivo positivo de dicho polimorfismo, es del 100%.

Cheung y colaboradores⁵⁶³ evaluaron 128 SNPs, distribuidos en 76 genes los cuales estaban involucrados en: la reparación del ADN, la apoptosis, la proliferación y la respuesta inmune.

La enzima superóxido dismutasa (SOD) cataliza la reacción de reducción-oxidación. Los genes se encuentran localizados en los cromosomas 21, 6 y 4, respectivamente (21q22.1, 6q25.3 y 4p15.3-p15.1).

La SOD 2 tiene un efecto anti-oxidante, es decir, protege contra el estrés inducido. Su sobreexpresión inhibe a las especies reactivas al oxígeno induciendo la activación de NF-KB⁵⁶⁴, lo cual genera radiosensibilidad^{565, 566}.

El gen de la IL13 codifica una citoquina involucrada en la regulación de la función de monocitos y de células B, modula la producción de IL-1, TNF IL-8 y de la proteína inflamatoria del macrófago. Estimula el crecimiento y la diferenciación de las células B, inhibe las células Th1, así como la producción de citocinas inflamatorias. Su polimorfismo se localiza en el promotor del gen y la presencia del alelo T se asocia con un incremento de la transcripción⁵⁶⁷. En nuestro estudio, los que albergan dicho alelo presentan peor respuesta, ya que se inhibe el daño ocasionado por la quimioradioterapia.

El SNPs de la superóxido dismutasa 2 (SOD2) rs 4880 ($p = 0,005$) y la interleukina 13 (IL13) rs 1800925 ($p = 0,0008$) se asociaban, significativamente, con la respuesta al tratamiento. Los pacientes con SOD2 rs 4880 genotipo C/T o T/T tienen menor probabilidad de respuesta al tratamiento que el genotipo C/C (OR 0,19; 95% IC 0,06-0,64; $p = 0,005$). Del mismo modo, pacientes con IL13 rs 1800925 genotipo C/T o T/T, tienen una peor respuesta que C/C (OR 0,14; 95% IC 0,04-0,49; $p = 0,0008$).

Los resultados refuerzan la idea de emplear los polimorfismos para personalizar los tratamientos.

A raíz del análisis de expresión génica, se han desarrollado dos plataformas comerciales. Una de estas, es el Oncotype Dx®, comercialmente disponible en Estados Unidos. Se valoraron inicialmente 761 genes candidatos en muestras tumorales de estadios II/III de los estudios del NSABP C-01/02/04/06 y CCF, mediante la reacción en cadena de la polimerasa⁵⁶⁸. Se obtuvieron dos sets de siete y seis genes respectivamente, que permitían clasificar a los pacientes en tres categorías de riesgo (alto, intermedio y bajo) que asociaban una tasa de recurrencia a tres años de 22%, 18% y 12%, respectivamente ($p = 0,046$). Sin embargo el valor predictivo no pudo ser validado, ya que comprometía su utilidad clínica⁵⁶⁹.

La otra plataforma comercial, es el Coloprint®, la cual fue desarrollada como valoración pronóstica de un microarrays de ADN complementario (cADN), para ello se emplearon muestras

tumorales en fresco. La firma basada en la expresión de 18 genes permitió clasificarlos en alto o bajo riesgo de recurrencia, independientemente de los factores clinicopatológicos⁵⁷⁰. Ha sido recientemente validada en series independientes en el que se demostraba que presenta un valor pronóstico de supervivencia libre de recaída (RFS) (HR 2,69; IC 1,41-5,14).

Aunque los resultados son alentadores, se precisa una validación mediante estudios prospectivos independientes antes de recomendarla en la práctica clínica. Por ello, a día de hoy nuestras decisiones deben fundamentarse en nomogramas basados en parámetro clínico patológicos.

Valentini y colaboradores⁵⁷¹ elaboraron un nomograma que es capaz de predecir la tasa de recurrencia local con un índice de concordancia elevada (LR 0,68), así como la metástasis a distancia (DM 0,73) y la supervivencia global (OS 0,70). El factor esencial es el estadio patológico.

Esta herramienta permite estratificar en grupos de riesgo a los pacientes para seleccionar posteriormente la necesidad o no de tratamiento adyuvante. (www.predictcancer.org).

Los nomogramas disponibles son escasos^{572, 573, 574}. Si lo comparamos con el del Memorial Sloan-Kettering Institute, el factor pronóstico más relevante en el cáncer de colon es el porcentaje de número de ganglios⁵⁷⁵.

7.2.3. INMUNOHISTOQUÍMICA

Los estudios se centraron en las proteínas implicadas en la reparación del ADN, la proliferación, la angiogénesis y la apoptosis, incluyendo Ki 67, ciclina E, p21, p53, survivina, bcl-2, BAX, EGFR, VEGF, PCNA (antígeno nuclear de proliferación celular), XIAP, PTGS2 (COX2), HIF-1 α y PROM1 (CD133). Sin embargo, los resultados obtenidos han sido contradictorios y por tanto siguen siendo poco concluyentes.

7.3. PROLIFERACIÓN

Ki 67 sirve como marcador de proliferación celular y su actividad puede ser detectada en todas las fases del ciclo celular. Se requiere para que el ciclo celular acontezca⁵⁷⁶. No asociación clínica ha sido reportada entre Ki 67 y radio o quimio-sensibilidad. Aunque ha sido estudiado como factor pronóstico, los resultados son inconclusos⁵⁷⁷.

Kim y colaboradores⁵⁷⁸ determinaron que el índice de Ki 67 (número de células teñidas por 1.000 células) para respondedores completos y parciales era mayor que en no respondedores ($p = 0,029$). Jakob⁵⁵⁰ encontró que la baja expresión de Ki 67 se asociaba con respondedores, de acuerdo a TRG ($p < 0,01$). Los estudios restantes no encontraron asociación. Rödel⁵⁷⁹ encontró una tendencia no significativa entre el índice de Ki 67 y la respuesta histopatológica tumoral ($p = 0,07$).

First author (reference)	No. analyzed	Biomarker analysis and prevalence	CRT treatment	Endpoint measured	Notes:
Kudrimoti	$n = 17$ 17/17 tumors were +	IHC, + w/ distinct tumor cell nuclear staining; 1+: 1–25% of tumor cells; 2+: 26–50% of tumor cells; 3+: 51–75% of tumor cells; 4+: 76–100% of tumor cells	50.4–59.4 Gy/FU	CR: no viable tumor cells in pathologic specimen; PR: pathologic specimens w/ viable tumor cells	No correlation
Jakob	$n = 22$ 8/22 tumors were +	IHC, + if $\geq 40\%$ of tumor cells express Ki-67	50.4 Gy/FU	TRG	Low Ki-67 expression correlated w/ increased tumor regression
Kim	$n = 23$ Ki index: 615.4 in NR; 663.2 in PR; 765.5 in CR	IHC, Ki-67 index determined for each tumor: no. of + cells per 1,000 cells in each tumor	45–54 Gy/FU/LV	CR vs. PR vs. NR in pathologic specimen CR: no residual tumor PR: tumor volume diminished $>50\%$ in and/or downstaging NR: no response	Ki-67 index was higher in complete and partial responders than in nonresponders
Debuquoy	$n = 30$ All tumors expressed Ki-67, average = 90% of tumor cells	IHC, % of positive cells determined for each tumor	45 Gy/5FU \pm celecoxib	T-stage downstaging; RECIST criteria	No correlation
Tannapfel	$n = 32$ 32/32 tumors were +, Ki index was 47.4	IHC, + if tumor cell nuclei stained +	50.4 Gy/FU	T-stage downstaging, local recurrence	No correlation
Reerink	$n = 34$ 29/34 tumors were +	IHC, + if $>25\%$ of cells stained +, classified as negative, weak, moderate, or strong according to % of cells staining +	45–56 Gy/FU/LV	Pathologic T-stage/survival	No correlation
Terzi	$n = 37$ Mean Ki-67 index = 84% Median Ki-67 index = 89%	IHC, 500–1,000 cells/tumor were counted; Ki-67 index = no. stained nuclei/100 cells	45 Gy/FU	TRG, T- and N-stage downstaging	No correlation
Rödel	$n = 44$ Tumors had a mean Ki-67 index of 35.2%	IHC, Ki-67 index = % of tumor cells staining +	50.4 Gy/FU	TRG/distant metastasis rate/T-stage downstaging	Not significant
Charara	$n = 45$ 23/45 tumors were +	IHC, + if $\geq 70\%$ of tumor cells had distinct nuclear staining	45–54 Gy/FU/CPT11	CR vs. PR in pathology specimen CR: no residual tumor PR: residual but reduced tumor present	No correlation
Smith	$n = 49$ 49/49 tumors expressed Ki-67	IHC, Ki-67 index = percentage of + tumor cells	45 Gy/FU	TRG	No correlation
Rau	$n = 63$ 61/63 tumors were +	IHC, tumors evaluated for % of + cells from 0 to 100% in 5% increments and staining intensity from 0 to +++	45 Gy/FU/LV	CR vs. PR vs. nonresponders in pathology specimens CR: absence of tumor cells PR: reduction in T-stage or decrease in depth of tumor infiltration Nonresponders: all other tumors	No correlation
Debuquoy	$n = 95$	IHC	45 Gy alone or + FU/LV	DFS Response/OS/DFS/T-stage downstaging	No correlation
Chang	$n = 130$ 121/130 tumors were +	IHC, + if $>50\%$ of cells stained +	50.4 Gy/FU/LV	TRG	No correlation

Tabla 59: Valoración de la expresión de Ki 67.

Concluyendo, de los 13 estudios que comparan la expresión de Ki 67 pretratamiento con la evaluación clínica, dos muestran una asociación positiva. Sobre la base bibliográfica, parece poco probable que Ki 67 tenga utilidad en predecir la respuesta al tratamiento del cáncer rectal.

7.4. APOPTOSIS

A continuación, nos centraremos en los estudios relacionados con el proceso de apoptosis.

El término *apoptosis* se acuñó en 1972 para definir un mecanismo de pérdida o supresión de células aisladas, complementario a la mitosis, que poseía características morfológicas, bioquímicas y genéticas específicas⁵⁸⁰. Es la forma de muerte celular más común. Se define como el conjunto de fenómenos intracelulares que llevan a la célula a una “muerte programada”, manteniendo así la homeóstasis.

Se debe diferenciar la *apoptosis de muerte celular programada* (MCP). Ésta hace referencia a situaciones fisiológicas en las que la muerte acontece en un momento preciso, en relación con el desarrollo y renovación normal de los tejidos. Sin embargo, la apoptosis puede no ser el único mecanismo empleado en la MCP⁵⁸¹.

El proceso de apoptosis sugiere, que en un determinado punto ocurre una cascada irreversible de acontecimientos que ocasionan la eliminación eficiente de la célula sin impedir el funcionamiento normal del tejido⁵⁸².

Es un proceso controlado y regulado, donde actúan genes que promueven y previenen su inicio. Podemos dividir a los reguladores del proceso apoptoico en cinco grupos. Nos centraremos en los tres primeros grupos.

1. Genes de la familia Bcl-2.
2. Reguladores de la transcripción (p53 y c-myc).
3. Inhibidores de caspasas: IAP.
4. Sistema Fas/fasL.
5. Factores de respuesta al estrés oxidativo (moléculas reactivas al oxígeno como SOD, glutatión-peroxidasa, catalasa...).

Es un proceso dependiente de caspasas, una familia de cistenil proteasas mitocondriales (2, 3, 8 y 9) conocidas como las “ejecutoras de la apoptosis”, ya que su liberación provoca la activación de los hechos morfológicos de muerte celular tales como: la fragmentación, la rotura del citoesqueleto, etc.

Actualmente, se conocen formas no dependientes de caspasas en el que la mitocondria juega un papel importante⁵⁸³.

7.4.1. GENES DE LA FAMILIA BCL-2

La familia Bcl-2 está constituida por los genes: bcl-2, bax, bcl-xl, bcl-xs, MCL-1, Bag-1, Bad, Bak y Bid. Nos centraremos en los más representativos.

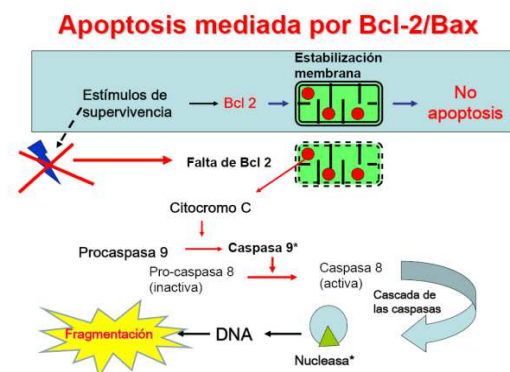
El bcl-2: es un gen cuyo nombre deriva de la proteína fundadora, el protooncogén *Bcl-2* (*B-cell lymphoma 2*), segundo miembro de un grupo de proteínas inicialmente descrito en estudios de la translocación recíproca entre los cromosomas 14 y 18, y observado en linfomas foliculares. A diferencia de otros oncogenes estudiados hasta la fecha, el *Bcl-2* no está implicado en el control de la proliferación, sino en el bloqueo de la muerte celular. En términos generales, su sobreexpresión está asociada con la resistencia a la apoptosis (anti-apoptótica). La sobreexpresión de bcl-2 se asocia a la quimioradio-resistencia^{584, 585, 586}.

De los 12 estudios que evalúan el bcl-2 como potencial biomarcador de respuesta, sólo uno muestra correlación; por tanto, en la actualidad parece improbable su uso como marcador en la práctica clínica.

First author (reference)	No. analyzed	Biomarker	CRT treatment	Endpoint measured	Notes
Kudrimoti (bcl-2)	<i>n</i> = 17 5/17 tumors were +	IHC, sample + if diffuse tumor cytoplasmic staining present	50.4–59.4 Gy/FU	CR: no viable tumor cells in pathologic specimen; PR: pathologic specimens w/ viable tumor cells	Bcl-2 expression correlated w/ complete responders
Scott (bcl-2)	<i>n</i> = 21 6/21 tumors were +	IHC, + if >2/3 of tumor cells showed strong cytoplasmic staining	45 Gy/FU/LV	TRG	No correlation
Kim (bcl-2)	<i>n</i> = 23 11/23 tumors were +	IHC, + according to % of tumor cells staining + - : 0–10% of tumor cells + + : 10–25% ++ : 25–50% +++ : >50%	45–54 Gy/FU/LV	CR vs. PR vs. NR in pathologic specimen CR: no residual tumor PR: tumor volume diminished >50% in and/or downstaging NR: no response	No correlation
Okonkwo (bcl-2)	<i>n</i> = 25 11/25 tumors were +	IHC, + if > 10% of tumor cells had cytoplasmic staining	45 Gy/FU	Responsive: no residual tumor or minimal mucosal or submucosal tumor w/ no lymph node metastasis Nonresponsive: invasive tumor in muscularis propria w/ or w/o lymph node metastasis	No correlation
Tannapfel (bax + bcl-2)	<i>n</i> = 31 12/31 tumors were + for bax; 15/31 tumors were + for bcl-2	IHC, + for bax if >10% of cells stained + and + tumors scored as weak, moderate, or strong according to % of + cells + for bcl-2 if tumor cells had strong cytoplasmic staining	50.4 Gy/FU	T-stage downstaging, local recurrence	No correlation
Reerink (bcl-2)	<i>n</i> = 34 14/34 tumors were +	IHC, + if >50% of cells stained +, classified as negative, weak, moderate, or strong according to % of cells staining +	45–56 Gy/FU/LV	Pathologic T-stage/survival	No correlation
Charara (bcl-2)	<i>n</i> = 35 26/35 tumors were +	IHC, + if >50% of tumor cells had cytoplasmic staining	45–54 Gy/FU/CPT11	CR vs. PR in pathology specimen CR: no residual tumor PR: residual but reduced tumor present	No correlation
Rodel (bcl-2)	<i>n</i> = 54 31/54 tumors were +	IHC, + if >10% of tumor cells stained +	50.4 Gy/FU	DFS/LR/distant metastasis rate	No correlation
Rau (bax)	<i>n</i> = 66 58/66 tumors were +	IHC, tumors evaluated for % of + cells from 0 to 100% in 5% increments and staining intensity from 0 to +++	45 Gy/FU/LV	CR vs. PR vs. nonresponders in pathology specimens CR: absence of tumor cells PR: reduction in T-stage, or decrease in depth of tumor infiltration Nonresponders: all other tumors DFS	No correlation
Lin (bcl-2)	<i>n</i> = 70 16.6% of tumors were +	IHC, + if >5% of tumors had + cytoplasmic staining	45 Gy alone or + FU	T-stage downstaging/DFS % of fair responders: complete tumor regression or tumor <i>in situ</i> in pathology specimens	No correlation
Chang (bax + bcl-2)	<i>n</i> = 130 58/130 tumors were + for bcl-2; 45/130 tumors were + for bax	IHC, + if >10% of tumors stained +	50.4 Gy/FU/LV	TRG	Increased tumor regression associated w/ bax expression

 Tabla 60: Estudios que valoran la expresión de bax/bcl2⁵⁴⁸.

Bax promueve la apoptosis (**pro-apoptótica**), mediante la formación de homodímeros, proceso que puede ser inhibido por bcl-2⁵⁸⁷, de modo que el producto del gen se encuentra en el citosol, y tras una señal, sufre un cambio estructural (homodimerización) que le lleva a actuar sobre la mitocondria, liberando citocromo C al citosol. El citocromo se une a la proteína APAF-1 (*apoptotic protease activating factor*), y activa a la caspasa 9, lo que conlleva la desestructuración en cuerpos apoptóticos⁵⁸⁸. Si el bax no se une en homodímeros, sino que se heterodimeriza con bcl-2, no se produce la activación de la apoptosis.

Figura 49: Proceso apoptótico⁵⁸⁸.

Los resultados demostrados en la literatura, en cuanto a la expresión de bax son controvertidos. La pérdida de la función de bax ha sido vinculada con la resistencia a los agentes quimioterápicos; mientras que la inducción produce quimiosensibilidad^{589, 590}.

Un estudio encontró que la ausencia de bax funcional conlleva una reducción de la sensibilidad a 5FU⁵⁹¹. Algunos autores concluyen que su sobreexpresión es un marcador de mal pronóstico y alta recurrencia local⁵⁹². En contraposición, Nehls observó que la expresión de bax es un indicador pronóstico independiente, de mayor intervalo, sin recurrencia local y supervivencia libre de enfermedad⁵⁹³. Dichos datos están en concordancia con los de Fucini⁵⁹⁴.

A pesar de las discordancias, ciertos estudios recientes consideran a bax como un marcador predictor de respuesta^{595, 596} con expresión elevada en respondedores. En otros estudios, la expresión elevada de bax y la baja de p53 se relacionan con un mejor pronóstico⁵⁹⁷.

En conclusión, algunos estudios evalúan el bax como un biomarcador predictor de respuesta, aunque se precisa un mayor número, debido a los datos limitados de que se dispone.

Dentro de esta familia se ha descrito el gen bcl-x, el cual produce dos isoformas de ARN mensajero: variante corta (bclx-short) y una larga (bclx-long). La primera actúa inhibiendo la acción de bcl-2, con lo que promueve la apoptosis, mientras que la isoforma larga suprime la apoptosis antagonizando al bax^{598, 599}.

Nombre	Mecanismo de Acción	Función en Apoptosis
bcl-2	regulación redox, homeostasis calcio, interacción bax	inhibición
bax	activación cascada caspasas	activación
bcl-xl	interacción bax	inhibición
bcl-xs	interacción bcl-2	activación

Tabla 61: Proteínas apoptóticas marcadoras de respuesta⁵⁹⁴.

7.4.2. REGULADORES DE LA TRANSCRIPCIÓN

El p53: Es un gen supresor de tumores, localizado en el cromosoma 17p13, que codifica una proteína nuclear de 53 kda, presente en muy bajas concentraciones, y que juega un importante papel en la supresión tumoral⁶⁰⁰.

Bajo condiciones normales, actúa como regulador de la división celular, y cuando se daña el ADN por la quimio o radioterapia, se incrementa rápidamente⁶⁰¹. Cuando se activa el p53, puede interactuar directamente con el ADN, provocando la transcripción de numerosos genes como p21. Esto ocasiona la detención temporal del ciclo celular en la fase G1 o en G2/M previa a la mitosis, para poder llevar a cabo la reparación del ADN. Por tanto, concluimos que la mutación de p53 se asocia a la resistencia terapéutica^{602, 603}.

Por ello, ha sido evaluado como biomarcador predictor de respuesta. La expresión fue determinada mediante inmunohistoquímica (IHC-proteína), y el polimorfismo por PCR. La señal positiva en IHQ indica la presencia de la mutación/p53 no funcionante, mientras que la negativa reflejaba p53 funcionante o nativo.

De los 21 examinados, 17 no encontraron correlación entre la expresión de p53 y los parámetros evolutivos^{390, 391, 549, 550, 551, 557, 578, 595, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612}.

Chang⁵⁹⁵ y Bertolini⁶⁰⁵ son los que presentan mayor tamaño muestral y revelan no correlación entre mutación de p53 y resultado del tratamiento.

Cuatro estudios^{613, 614, 615, 616} encontraron correlación significativa entre la mutación de p53 y la supervivencia.

En conclusión, la mayoría de los estudios no muestran relación entre el p53 y los resultados clínicos. Sólo en cuatro de los 21 estudios valorados, se observa una correlación positiva; en uno se constata que la tinción de p53 (mutación)⁶¹⁴ predice una buena respuesta, mientras que en los otros tres^{613, 615, 616} se concluye que la tinción de p53 es un buen predictor de pobre respuesta. Por tanto, parece improbable que p53 sirva como predictor de respuesta al tratamiento neoadyuvante.

First author (reference)	No. analyzed	Biomarker analysis and prevalence	CRT treatment	Endpoint measured	Notes
Kudrimoti	n = 17 76% of tumors were +	IHC, + if distinct tumor cell nuclear staining; 1+: 1–25% of tumor cells; 2+: 26–50%; 3+: 51–75%; 4+: 76–100%	50.4–59.4 Gy/FU	CR vs. PR in path specimen CR: no viable tumor cells; PR: viable tumor cells	No correlation
Jakob	n = 22 13/22 of tumors were +	IHC, + if ≥ 10% of tumor cells nuclei were +	50.4 Gy/FU	TRG	No correlation
Scott	n = 22 13/22 tumors were +	IHC, + if tumor cells had >1/3 of nuclei stain +	45 Gy/FU/LV	TRG	No correlation
Kim	n = 23 16/23 tumors were +	IHC, + according to % of tumor cells staining + - : 0–10% of tumor cells + + : 10–25% ++ : 25–50% +++ : >50%	45–54 Gy/FU/LV	CR vs. PR vs. NR in path specimen CR: no residual tumor PR: tumor volume diminished >50% in and/or downstaging NR: no response	No correlation
Okonkwo	n = 25 10/25 tumors were +	IHC, + if >10% of tumor nuclei stained +	45 Gy/FU	Responsive: no residual tumor or minimal mucosal or submucosal tumor w/no lymph node metastasis Nonresponsive: invasive tumor in muscularis propria w/ or w/o lymph node metastasis	No correlation
Luna-Perez	n = 26 13/26 tumors were +	IHC, + if >10% of tumor cells stained for p53; staining intensity graded from – to ++++ according to % of tumor cells staining +	45 Gy/FU	TRG, presence of lymph node metastasis, pathologic T-stage	p53-positive tumors had less tumor regression and higher T-stage on surgical resection
Tannapfel	n = 31 11/31 tumors were +	IHC, + if tumor cell nuclei stained +	50.4 Gy/FU	T-stage downstaging, local recurrence	No correlation
Reerink	n = 34 16/34 tumors were +	IHC, + if >5% of tumor cells stained +, classified as negative, weak, moderate, or strong according to % of cells staining +	45–56 Gy/FU/LV	Pathologic T-stage/survival	No correlation
Terzi	n = 37 31/37 tumors were +	IHC, + if >10% of tumor cells stained +	45 Gy/FU	TRG, T- and N-stage downstaging	No correlation
Esposito	n = 38 17/38 tumors were +	IHC, tumors were scored according to % of cells staining +	45–50.4 Gy/FU/LV	TRG/T-stage downstaging	p53-positive tumors associated w/ more tumor regression
Spitz	n = 42 23/45 tumors were +	IHC, focally positive if 10–50% of tumor cells stained +, positive if >50% of tumor cells were +	45 Gy/FU	TRG	p53-positive tumors had less tumor regression
Charara	n = 47 21/47 tumors were +	IHC, + if >50% of tumor cell nuclei stained +	45–54 Gy/FU/CPT11	CR vs. PR in pathology specimen CR: no residual tumor PR: residual, but reduced, tumor present	Not significant
Elsaleh	n = 48 19/48 tumors were + for p53 17/48 tumors had p53 mutations	IHC, + if ≥ 5% of nuclear tumor cells were + PCR/DNA: tumor tissue used to detect p53 DNA mutations	45 Gy/FU	Tumor reduction: stable disease (0–49% reduction in size) PR: 50–99% reduction CR: 100% reduction LR/OS	No correlation
Rodel	n = 54 25/54 tumors were +	IHC, + if >10% of tumor nuclei stained +	50.4 Gy/FU	DFS/LR/distant metastasis rate	No correlation
Negri	n = 57 44/57 tumors were +	IHC, + if >10% of tumor cell's nuclei stained +	40–45 Gy alone or + FU and oxaliplatin	Responding vs. nonresponding in pathology specimens Responding: evidence of pCR or residual carcinoma microfoci 0.3 to 0.9 cm Nonresponding: large residual carcinoma	No correlation
Saw	n = 58 31/58 tumors were p53 + 25/58 tumors had p53 mutations	IHC, + if any tumor nuclei stained +, estimate of % of + cells per tumor was made PCR/DNA: tumor DNA was analyzed for p53 mutations	45–50.4 Gy alone or + FU/LV	TRG/CSS/LR/T-stage downstaging	No correlation
Rau	n = 65 51/65 tumors were p53 + 8/51 tumors had p53 mutations	IHC, tumors evaluated for % of + cells from 0–100% in 5% increments and staining intensity from 0 to +++ PCR/DNA: tumor DNA was analyzed for p53 mutations	45 Gy/FU/LV	CR vs. PR vs. nonresponders in pathology specimens CR: absence of tumor cells PR: reduction in T-stage, or decrease in depth of tumor infiltration Nonresponders: all other tumors	No correlation
Lin	n = 70 63.3% of tumors were +	IHC, + if >5% of tumor nuclei stained +	45 Gy alone or + FU	DFS T-stage downstaging/DFS % of fair responders: complete tumor regression or tumor <i>in situ</i> in pathology specimens	Negative p53 tumors were associated w/ higher % of fair responders
Diez	n = 73 53/73 tumors were +	IHC, according to % of tumor nuclei staining + - : <10% + : 10–50% ++ : 51–75% +++ : >75%	30 Gy/UFT/folinic acid	TRG/pathologic N-stage	Not significant
Bertolini	n = 91 62.2% of tumors were +	IHC, + if >10% of tumor nuclei stained +	50 Gy/FU	TRG/T-stage downstaging/DFS/OS	No correlation
Chang	n = 130 86/130 tumors were +	IHC, + if >10% of tumor cells stained +	50.4 Gy/FU/LV	TRG	No correlation

Tabla 62: Estudios que valoran el estado de p53 y resultado de tratamiento⁶¹⁷.

El P21 (*Waf1/Cip1*) es un gen supresor tumoral, que, una vez activado como resultado del daño en el ADN, causa la detención celular en G1 a través de la interrupción de la quinasa dependiente de ciclina (cdk's)^{618, 619, 620, 621, 622, 623}. También puede inhibir directamente la replicación en fase S, uniéndose al

antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA); es una ciclina presente en el núcleo en fase S del ciclo celular. Un aumento de su expresión se correlaciona con riesgo de recidiva⁶²⁴.

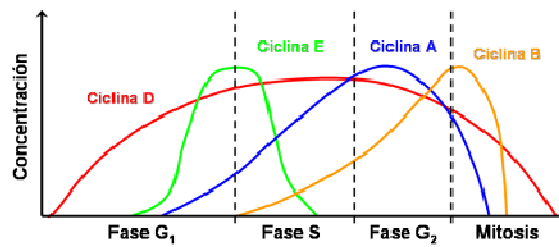


Figura 50: Revisión del ciclo celular-quinasas. Malumbres y colaboradores⁶²⁵.

Charara y colaboradores⁶⁰⁹ encontraron que el 40% de los que expresaban p21 eran respondedores completos comparado con los p21 negativos ($p = 0,011$). Reerink⁶¹⁰ mostró que los tumores p21 positivo se asociaban a peor supervivencia ($p = 0,005$). Bertolini⁶⁰⁵ no reportó correlación entre expresión de p21 y respuesta patológica. Los pacientes con alta expresión de p21 presentan una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 4 años de 57%, en contraposición a baja expresión (57% vs 79%; $p = 0,036$), lo mismo sucede en cuanto a supervivencia global (SG) 43% vs 83% ($p = 0,0006$). Datos similares fueron obtenidos por Rau⁶⁰⁴.

First author (reference)	No. analyzed	Biomarker	CRT treatment	Endpoint measured	Notes
Kudrimoti	$n = 17$ 64% of tumors +	IHC, sample + w/ distinct tumor cell nuclear staining; 1+: 1–25% of tumor cells; 2+: 26–50% of tumor cells; 3+: 51–75% of tumor cells; 4+: 76–100% of tumor cells	50.4–59.4 Gy/FU	CR: no viable tumor cells in pathologic specimen; PR: pathologic specimens w/ viable tumor cells	No correlation
Reerink	$n = 34$ 12/34 tumors were +	IHC, + if >10% of cells stained +, classified as negative, weak, moderate, or strong according to % of cells staining +	45–56 Gy/FU/LV	Pathologic T-stage/survival	Patients w/ higher p21 expression had worse survival
Charara	$n = 40$ 22/40 tumors were +	IHC, + if ≥5% of tumor cell's nuclei stained +	45–54 Gy/FU/CPT11	CR vs. PR in pathology specimen CR: no residual tumor PR: residual but reduced tumor present	All complete responders had p21+ tumors
Negri	$n = 56$ 32/56 tumors were +	IHC, + if >10% of tumor cell nuclei were +	40–45 Gy alone or + FU and oxaliplatin	Responding vs. nonresponding in pathology specimens Responding: evidence of pCR or residual carcinoma microfoci 0.3 to 0.9 cm Nonresponding: large residual carcinoma	No correlation
Rau	$n = 66$ 53/66 tumors were +	IHC, tumors evaluated for % of + cells from 0 to 100% in 5% increments and staining intensity from 0 to +++	45 Gy/FU/LV	CR vs. PR vs. nonresponders in pathology specimens CR: absence of tumor cells PR: reduction in T-stage, or decrease in depth of tumor infiltration Nonresponders: all other tumors	Lower p21 expression correlated w/ nonresponders
Lin	$n = 70$ 16.3% of tumors were +	IHC, + if >5% of tumor nuclei stained +	45 Gy alone or + FU	T-stage downstaging/DFS % of fair responders: complete tumor regression or tumor <i>in situ</i> in pathology specimens	No correlation
Bertolini	$n = 91$ 7.8% of tumors were +	IHC, + if >20% of tumors stained +	50 Gy/FU	TRG/T-stage downstaging/DFS/OS	Low p21 expression correlated w/ improved survival
Chang	$n = 130$ 49/130 tumors were +	IHC, + if >10% of tumors stained +	50.4 Gy/FU/LV	TRG	No correlation

Tabla 63: Estudios que valoran la expresión de p21.

Resumiendo, dos estudios muestran mejores resultados con expresión baja, mientras que otros dos muestran lo contrario. Sobre la base de los estudios *in vitro*, se puede concluir que los tumores con

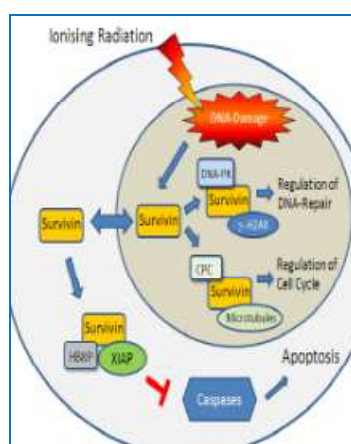
baja o ausente expresión de p21, es decir mutado, son más quimio-radiosensibles y por tanto obtienen mejores resultados clínicos.

Se precisan grandes ensayos clínicos prospectivos que determinen la capacidad de p21 para poder extrapolar conclusiones definitivas.

7.4.3. INHIBIDORES DE CASPASAS: IAP

Esta familia de proteínas fue identificada en baculovirus por su capacidad de impedir la apoptosis en la célula infectada mediante la inactivación de la caspasa. Hasta la fecha, se han identificado 8 proteínas, pero ha sido la survivina⁶²⁶ la que más estudios ha reportado. Juega un papel destacado en la regulación de la apoptosis, durante la división celular expresándose exclusivamente en la fase G2/M. Su expresión se relaciona inversamente con la apoptosis inducida por radiación⁶²⁷, por lo que la inhibición de la survivina sensibiliza a las células de la radiación, como consecuencia de un incremento de los niveles de detención entre fase G2/M y de las roturas de doble cadena de ADN tras la irradiación⁶²⁸.

Muy recientemente, se demostró que se acumula rápidamente en el núcleo tras la irradiación, donde más tarde interactúa con miembros de la maquinaria reparadora de la rotura de doble cadena, para que se regule la actividad de las proteínas quinasas dependientes de ADN⁶²⁹. Sus mecanismos reguladores no se entienden completamente, pero parece estar ligado a la proteína p53. También es un “gen diana”, de la vía Wnt y se encuentra regulado al alza por la beta-catenina⁶³⁰.

Figura 51: Survivina y apoptosis⁶³¹.

En 1998, Kawasaki⁶³² la relacionó de modo inverso con el índice apoptoico, siendo considerada por tanto un factor pronóstico de pobre resultado clínico^{606, 633}. Su sobreexpresión se asocia a una menor infraestadificación tras el tratamiento preoperatorio⁶³⁴. Rödel y colaboradores⁶¹² llevaron a cabo

una investigación sistemática del papel de la survivina en el contexto del tratamiento preoperatorio. Observaron que la expresión elevada se asociaba con una reducción de la apoptosis, prediciendo un peor control local (26% vs 6%; $p = 0,05$). En contraposición, Knutsen⁶³⁵ demuestra que no existe correlación entre la expresión de survivina, el control local ($p = 0,52$) y la supervivencia global ($p = 0,19$). Por otra parte, dos estudios recientes tampoco muestran relación con la expresión de survivina y la respuesta a la radioterapia preoperatoria^{606, 636}.

Las discrepancias de resultados entre los estudios pueden deberse al reducido número de pacientes, diferentes criterios de positividad o a la expresión elevada de survivina y a diferencias en la definición de objetivos.

En la actualidad, los inhibidores de la survivina están siendo estudiados por su potencial relevancia en monitorizar la respuesta a la quimioradioterapia. Sprenger⁶³⁷ demostró que la expresión elevada de survivina en biopsias pretratamiento se relacionaba con estadios más avanzados UICC post-tratamiento y menor supervivencia libre de enfermedad.

7.5. HIPOXIA

La hipoxia tumoral es un factor predictor independiente de respuesta al tratamiento. De aquí surge la necesidad de buscar biomarcadores que nos estratifiquen “a priori” a los pacientes, atendiendo a los fenotipos más agresivos, y como consecuencia, se requiere adaptar e individualizar los tratamientos multidisciplinarios.

La hipoxia tumoral provoca resistencia a través de dos mecanismos:

- Directo: induce resistencia, porque ocasiona privación del oxígeno molecular.
- Indirecto: el oxígeno reacciona con la radiación, ocasionando fenómenos de ionización y excitación dando lugar a la formación de radicales libres (peróxido RO_2^- , hidroxilo OH^- y superóxido O_2^-) que ocasionan la muerte celular⁶³⁸.

Por lo tanto, en presencia de oxígeno, el daño ocasionado en el ADN por la radiación se mantiene, mientras que, en condiciones de hipoxia, al disminuirse la producción de radicales libres, el ADN puede ser restaurado mediante el aporte de hidrógeno endógeno y, por ello, ocasionar menor muerte celular.

Los mecanismos asociados a la hipoxia son:

1. Cambios en la expresión de proteínas dependientes del oxígeno, que favorecen la “angiogénesis”. Es un proceso esencial para el crecimiento y desarrollo de metástasis a distancia; mediado parcialmente por la vía HIF1 α (factor inductor de hipoxia cuya expresión se encuentra aumentada en condiciones de hipoxia-marcador endógeno) a través de la inducción de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular - marcador endógeno). Esto induce la proliferación de células endoteliales (evaluado mediante Ki 67), incrementando la permeabilidad vascular.
2. Ausencia de formación de radicales libres. Son producidos durante la irradiación y se consideran responsables del daño en el ADN de las células tumorales. De esta manera, la reducción en la concentración de oxígeno contribuye a producir radioresistencia (3 veces menos sensible) a la radioterapia, a los tratamientos y, por tanto, a incrementar el riesgo de recaída locorregional y a distancia^{639, 640, 641}.

3. Reducción de la apoptosis tumoral. La hipoxia aumenta la expresión del gen supresor p53, lo que confiere un fenotipo más agresivo, debido a que no se produce la muerte celular programada de las células tumorales.

4. La hipoxia relacionada con la perfusión (aguda) se produce por una circulación inadecuada en los tejidos. La microvascularización tumoral presenta anomalías funcionales y estructurales que generan una red vascular desorganizada y, por tanto, una ausencia de regulación del flujo sanguíneo.

5. La hipoxia relacionada con la difusión (crónica). En ella, las células tumorales se encuentran más alejadas de los vasos nutricios y, por tanto, el aporte de oxígeno es menor en dichas áreas.

6. Anemia. Es la consecuencia de un menor transporte de oxígeno circulatorio, debido al proceso tumoral y a las herramientas terapéuticas. La corrección de dicho factor permitiría mejorar la respuesta a los agentes quimioterápicos e incrementar la radiosensibilidad^{642, 643}.

En los métodos de detección de hipoxia haremos especial hincapié en el factor inductor de la hipoxia “HIF”, que es un factor heterodimérico de transcripción cuya expresión se encuentra aumentada en condiciones hipóxicas.

La agresividad biológica de los tumores hipóxicos es explicada, en parte, por el aumento de un determinado grupo de genes que lo inducen en condiciones de hipoxia, y están mediados por la activación del factor de transcripción HIF 1⁶⁴⁴. Dicha proteína se estabiliza en condiciones de hipoxia y se une a moléculas responsables de hipoxia en muchos genes, incluyendo: VEGF, transportador de glucosa GLUT-1, Ca IX. Ello permite, a su vez, favorecer la angiogénesis y la glicolisis⁶⁴⁵. Esta última es la fuente principal de energía de las células tumorales, porque permite la obtención de grandes cantidades de ATP gracias a la molécula de ácido pirúvico.

El *HIF1α* disminuye la función de la mitocondria, que en condiciones normóxicas es la encargada de producir el 90% de la energía celular. De este modo, las células cambian la fosforilación oxidativa por la producción de lactato; el fenómeno es denominado “glicolisis anaeróbica”⁶⁴⁶.

Incluso en un microambiente con presión normal de oxígeno, las células cancerosas se inclinan al uso de la glicolisis anaeróbica como fuente de energía (efecto Warburg)⁶⁴⁷. En consecuencia, se reduce la demanda de oxígeno.

En ambos casos, el consumo de glucosa se incrementa de forma importante. La glucosa es transportada activamente al interior de la célula mediante proteínas transportadoras⁶⁴⁸. El

transportador de glucosa-1 (GLUT-1) es el principal en tumores malignos⁶⁴⁹. Además de reducir la concentración de oxígeno en condiciones hipóxicas, GLUT-1 se encuentra también regulado por el proceso de fosforilación oxidativa⁶⁵⁰.

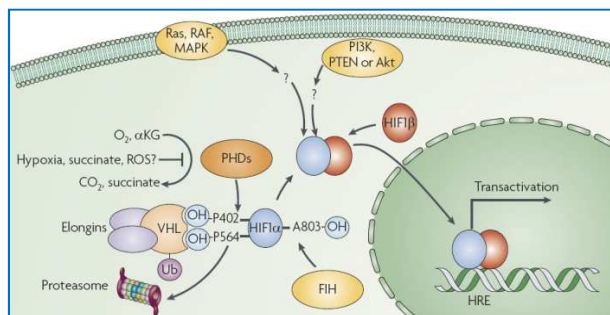


Figura 52: Activación de genes dependientes de HIF⁶⁵¹.

Wincewicz y colaboradores⁶⁵² demostraron que *HIF1α* y *GLUT-1* eran marcadores endógenos de hipoxia tumoral, y que su expresión era un factor pronóstico independiente del estadio clínico y localización. Su expresión se correlacionaba con el grado histológico de modo significativo ($p = 0,0063$). La expresión de ambos marcadores estaba aumentada en las proximidades de las áreas necróticas.

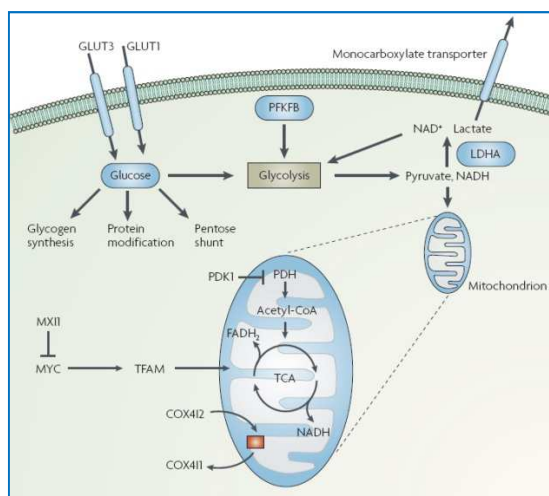


Figura 53: Sobreexpresión de *HIF1α* media la regulación del metabolismo de células tumorales. Se incrementan los transportadores de glucosa lo que conlleva mayor concentración de glucosa intracelular llevándose a cabo la glicólisis.

La disminución del volumen tumoral como resultado de la acción de la radioterapia, conlleva una menor necesidad de oxígeno y glucosa⁶⁵³. Uno de los marcadores endógenos de hipoxia más relevantes, GLUT-1, presenta una tendencia ($p = 0,066$) a una supervivencia libre de enfermedad (SLE) más prolongada en pacientes con intensidad débil del transportador, y se asocia a un excelente grado de regresión tumoral ($p = 0,068$)⁶⁵⁴.

Younes⁶⁵⁵ aseveró que GLUT-1 era un marcador de peor pronóstico y mayor riesgo de afectación ganglionar en tumores vesicales. Cooper⁶⁵⁶ también reportó correlación entre la presencia del transportador y una peor supervivencia global.

Sin embargo existen algunas discrepancias con otros artículos⁶⁵⁷.

En cuanto a la anhidrasa carbónica CA IX es altamente inducida por hipoxia en una amplia gama de tipos celulares⁶⁵⁸. La presión de oxígeno (T/L pO₂: proporción entre tumor/pulmón sano) tumoral se relaciona con la expresión de CA IX de modo estadísticamente significativo.

Korkeila⁶⁵⁹ demostró una asociación significativa, estadísticamente, entre dicho marcador y la supervivencia específica.

La expresión de todos los genes anteriormente descritos (*HIF1α*, GLUT-1, CA IX), serán útiles como marcadores intrínsecos de hipoxia en cáncer^{660, 661}.

7.6. NUEVAS TERAPIAS MOLECULARES DIRIGIDAS A UNA MAYOR SENSIBILIZACIÓN TERAPÉUTICA

Existe una necesidad clínica de establecer biomarcadores moleculares que permitan diferenciar los pacientes respondedores de los resistentes, antes de cualquier actitud terapéutica (*diagnostic approach*). Además, los genes se expresan de modo diferente entre ambos subgrupos, permitiéndonos así la mejora de nuevas estrategias terapéuticas (*therapeutic approach*).

En este contexto, tanto la survivina como el TCF4 (T-cell specific factor 4) representan dos destacados y prometedores ejemplos.

Como se comentó anteriormente, Ghadimi⁴⁹¹ identificó 54 genes que diferenciaban los respondedores de los no respondedores, siendo capaz de clasificar correctamente sólo el 21% de los respondedores y la especificidad fue del 37% en los no respondedores. Entre ellos, se encuentra el TCF4 (*factor de transcripción*) que se encuentra sobreexpresado en los tumores resistentes. También se conoce como TCF7L2. Este representa una pieza clave en la regulación de la ruta Wnt, que juega un papel principal en la tumorigénesis y progresión del cáncer colorrectal^{662, 663}.

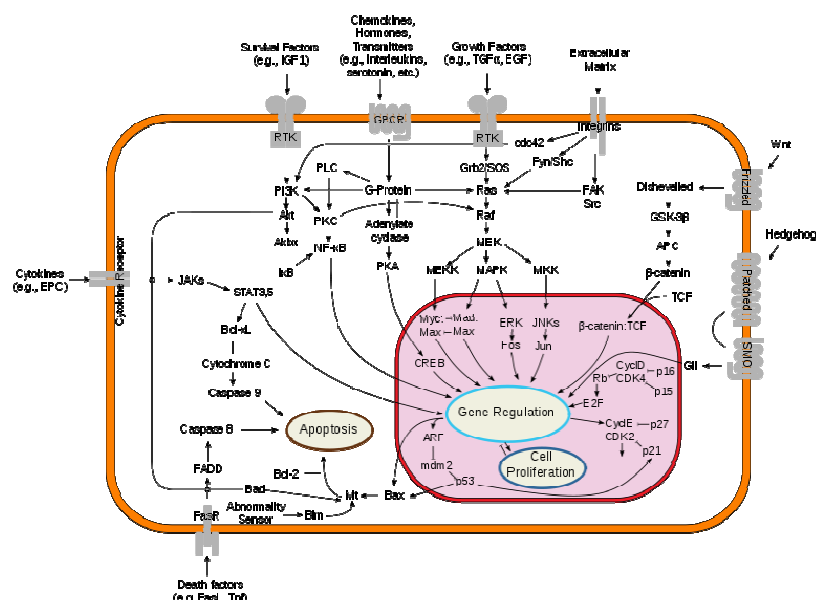


Figura 54: Rutas de vías de señalización.

A fin de valorar la importancia de su sobreexpresión en la resistencia terapéutica, Kendziorra⁶⁶³ afirmó que la inhibición de TCF4 provocaba una radiosensibilización significativa mediada por la detención en fase G2/M, imposibilitando la progresión del ciclo celular y comprometiendo la reparación de la doble cadena de ADN.

7.7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La diversidad genética del cáncer rectal se asocia con la variedad de respuestas y la toxicidad al tratamiento quimioradioterápico. Esta heterogeneidad ofrece un amplio abanico de potenciales biomarcadores, que permitirán en un futuro estratificar a los pacientes atendiendo a terapias individualizadas.

Sin embargo, hay varios inconvenientes que dificultan su aplicación en la clínica diaria:

- Primero, obtención de resultados contradictorios entre los diversos estudios.
- Segundo, los biomarcadores descritos han sido identificados retrospectivamente y carecen de validación independiente.

A este respecto, el Trans-Valid-KF0179/GRCSG – Trials (TransValid A, TransValid B) es el primer estudio clínico con biomarcadores. En el estudio de validación, “TransValid A”, los pacientes son tratados con el estándar terapéutico y con el alemán (German S3 Guideline). En el “Trans-Valid B” (Fase I/II) se establece la posibilidad de intensificar la QT-RT preoperatoria (5FU, Oxaliplatino y RT) combinada con un régimen corto de FOLFOX previo a la TME. Uno de los motivos de intensificación, es que un porcentaje elevado de pacientes no completan el tratamiento adyuvante.

Los resultados de dicho estudio, marcarán las directrices de nuestro proceder futuro en la práctica clínica diaria, ya que elaboraremos terapias específicas e individualizadas atendiendo a la susceptibilidad genética del paciente, permitiendo intensificar nuestra terapéutica en aquellos que tengan menos probabilidades de responder.

8. SUMMARY

SURGICAL INTERVAL AFTER NEOADJUVANT TREATMENT IN RECTAL CANCER: IMPACT ON RESPONSE AND OUTCOME

INTRODUCTION

The optimal waiting period between completion of neoadjuvant therapy and surgery in locally advanced rectal cancer (LARC) is controversial. The recommended duration and its impact in surgical radicality is discussed.

OBJECTIVES

The specific purpose of this study is to evaluate the effect of surgical interval on cancer response: tumor regression grade (TRG), postoperative morbidity and long-term oncologic outcomes.

METHODS AND MATERIALS

Retrospective data analysis from patients with clinical stage II-III treated with chemoradiation (CRT) followed by surgery and IORT, between February 1995 and December 2012 is reported. Two groups according to the interval between neoadjuvant therapy and surgery (< 6 and \geq 6 weeks) are evaluated. Clinico-pathological data related to response patterns as well as survival were compared.

RESULTS

Three hundred thirty-five patients were assessed, of which 59,4% underwent delayed surgery. Baseline characteristics of the study groups, showed a higher proportion of patients with increased oncologic risk factors in the delayed surgery group (cT4, 14,1% vs 18%; cN+, 64,1% vs 76,6%).

Complete pathological response (ypT0N0) and TRG 3-4 categories incidence are not significantly different among groups (8,8% vs 12,1%, $p = 0,348$; 41% vs 50,8%, $p = 0.082$), respectively. The maximal dimension of residual tumor post-neoadjuvant treatment was influenced by surgical period ($p = 0.006$). Longer surgical interval did not affect incidence or severity of complications or length of hospital admission (9,50 vs 10 days; $p = 0.093$).

After a median follow-up time of 71 months, delayed surgery had a significant impact on overall survival (55,9% vs 70,4%; $p = 0,014$), not observed in disease-free survival (69,9% vs 74,9%; $p = 0,233$) or local relapse-free survival (LRFS) (90,4% vs 94,5%; $p = 0,123$).

CONCLUSIONS

A modest surgical interval prolongation more than 6 weeks was safe, did not negatively affect response or oncologic outcomes and was identified as independent favourable prognostic factor for overall survival. Randomized studies are justified to explore more significant delayed time intervals between neoadjuvant CRT and surgery in LARC.

Keywords: *rectal cancer, neoadjuvant therapy, TRG (tumor regression grade) and surgery.*

INTRODUCTION

Treatment for locally advanced rectal tumors (LARC) requires neoadjuvant chemoradiation (CRT) which is associated with significant reduction in local recurrence, decreased toxicity, and a potential increase of sphincter preservation^{217, 219, 473, 474}. The effect in long-term outcomes is marginal but a significant benefit in disease-free survival (DFS) (64,7% vs 53,4%) and a tendency to increase the Overall Survival (OS) (74,5% vs 65,6%) has been reported²²¹. Downstaging is a well recognized feature after CRT including both tumor regression and lymph node sterilization⁴⁷⁶.

The waiting period between completion of neoadjuvant therapy and surgery is an open recommendation in practice, considering standard an interval of at least 4 weeks for the recovery of pelvic tissue after conventional radiotherapy fractionation^{183, 184, 185}.

It has been proposed that longer intervals to surgery, might allow to achieve maximum tumor regression without compromising surgical or oncologic radiacality and a potential promotion in preservation of anorectal function¹⁸⁹.

Retrospective assess event of the effect of the neoadjuvant surgical interval including its influence in pathologic response, tolerance and outcome was performed to analyzed clinical results in the context of a modest prolongation of the waiting interval (> 6 weeks).

OBJECTIVES

The main objective of this study is to assess the surgical interval, in terms of complete pathological response in the surgical specimen (TRG 4 or ypT0), in a neoadjuvant treatment protocol in locally advanced rectal cancer, based on preoperative chemoradiation followed by surgery with prolonged waiting time.

The secondary purposes are to evaluate the effect of neoadjuvant surgical period in the distribution of response categories, rate of surgical resectability and sphincter preservation; the tolerance and feasibility of the surgical program in terms of radicalism, sphincter preservation, complications and hospital stay; and the relevant oncology clinical outcomes.

MATERIALS AND METHODS

Patients with LARC treated between February 1995 and December 2012 were retrospectively analyzed. Data was prospectively collected from the institutional Rectal Cancer Program at the University Hospital Gregorio Marañón (Madrid, Spain). Patients included had histological confirmation of adenocarcinoma, located between 0-15 cm of the anal margin and cT3-4 and/or N+ according to the AJCC (American Joint Committee on Cancer) clinical staging⁹¹.

Clinical staging included history and physical examination, complete blood count, biochemical profile, carcinoembryonic antigen (CEA), chest X-ray, abdominopelvic computed tomography (TC) and endorectal ultrasound (ERUS); since 2001, MRI (Magnetic Resonance Imaging) and PET (Positron Emission Tomography) were available for staging.

Several different chemotherapy regimens and strategies were employed: 62,2% received two courses of induction chemotherapy with FOLFOX-4 schedule: Oxaliplatin 85 mg/m² intravenous day 1; 5FU (5-fluorouracil) 400 mg/m² intravenous bolus and 600 mg/m² intravenous continuous infusion in 22 hours on day 1 and 2; folinic acid 200 mg/day intravenous on day 1 and 2. Courses were administered every 14 days and subsequently received radiosensitizing chemotherapy with tegafur. The cytostatic agents being use for concomitant CRT were different in consecutive periods. Between 1995-1998 received continuos venous infusion 5FU and from the end of this period to present oral fluoropyrimidine, tegafur 400 mg/vo/8 hs, was administered from the irradiation 1-28 days, including weekends.

External irradiation consisted of a first phase which include the primary disease, regional lymphatic drainage areas, the mesorectal, presacral and perineal regions, as well as the anal sphincter in distal tumors. Further over-expression on the macroscopic tumor and affected lymph node up to 50,4Gy, with a fractioning of 1,8Gy/day, was given for a period of approximately 6 weeks. During the neoadjuvant therapy, patients were assessed weekly to examine the degree of toxicity experienced (CTCAE v3.0).

Surgical resection was performed in a time frame from 4-8 weeks after completion of preoperative treatment. A selective intraoperative electron boost was administered (presacral region) dose range 10-15 Gy and beveled applicators (30-45 degrees to achieve maximum dosimetric adaptation).

The surgical specimen was meticulously evaluated for response assessment to categorize the TRG status after preoperative treatment (Rödel scale)¹⁰⁷, pathological stage and residual tumor volume.

The recommendation of adjuvant chemotherapy was based upon pathological findings, being the Mayo Clinic (5FU-LV x 4) the most frequently regimen used.

STATISTIC ANALYSIS

Statistical analysis of all collected data was performed using SPSS version 19.0 program. The categorical variables were expressed in absolute numbers and percentages and compared both with the Fisher exact test and χ^2 Pearson. The numerical variables were shown using means and standard deviations and were compared with T-Student. The survival function was estimated using the Kaplan-Meier method. The difference in survival rates between groups was assessed by the log-rank test. Cox's regression analysis was used to estimate potential prognostic factors associated with DFS, LRFS and OS.

RESULTS

DESCRIPTIVE ANALYSIS CONSIDERING THE SURGICAL INTERVAL

The data analyzed comprised 335 patients with stages II/III. The median time to perform the surgical procedure was 44 days. Patients were grouped as conventional interval (CI, < 6 weeks) and delayed interval (DI, \geq 6 weeks).

In the distribution by gender, significant difference was observed in women ($p = 0,031$) in the DI group. The median age of both groups was similar (63 years).

There was a higher percentage of MRI staging in DI; however there was a temporal restriction for its availability.

Regarding the baseline and demographic characteristics of the study groups, there was a higher proportion of patients with adverse oncologic features in the DI group: cT4 advanced stages (14,1% vs 18%), involvement nodal (64,1% vs 76,6%) and undifferentiated histological subtypes (6,2% vs 4,8%). Distal tumors were distributed similarly in both groups (30,9% vs 36,2%).

There was an increased rate of patients receiving induction Oxaliplatin (48,9 % vs 71,2%) and 50,4 Gy (81,6% vs 83,4%) as part of their multimodal treatment in the DI group.

Characteristics	CI (0-41 days) n:136	DI (42-rest of days) n:199	p
N = 335	136 (40,6%)	199 (59,4%)	
Sex			
Male	91 (66,9%)	109 (54,8%)	0,031*
Female	45 (33,1%)	90 (45,2%)	
Age (median years)	65,50	66	0,865
Location cm (median)	7,0	7,0	0,568
Inferior	42 (30,9%)	72 (36,2%)	0,293
Middle	75 (55,1%)	109 (54,8%)	
Superior	19 (14%)	18 (9%)	
Clinical stage T			
cT2	4 (3%)	12 (6,2%)	0,233
cT3	112 (83%)	147 (75,8%)	
cT4	19 (14,1%)	35 (18%)	
Clinical stage N			
cN0	47 (35,9%)	45 (23,4%)	0,017*
cN+	84 (64,1%)	147 (76,6%)	
Oxaliplatin			
Yes	66 (48,9%)	141 (71,2%)	0,000*
No	69 (51,1%)	57 (28,8%)	
Complete Tegafur			
Yes	89 (82,4%)	141 (77%)	0,300
No	19 (17,6%)	42 (23%)	
RT Dose			
< 45 Gy	1 (0,7%)	12 (6%)	0,009*
45 Gy	24 (17,6%)	21 (10,6%)	
50,4 Gy	111 (81,6%)	166 (83,4%)	

Tabla 64: Demographic and clinic-therapeutic characteristics of the groups according to the interval.

*Differences statistically relevant ($p < 0,05$) with the group.

The incidence and severity of toxicity recorded during the course of preoperative treatment, does not identify significant differences between both groups.

As far as the surgical technique, we find higher proportion of low (LAR: low anterior resection) and ultra low anterior resections (ultra-LAR) in the group of longer than 42 days of interval; and matching data which includes a higher proportion of lower third tumors. The proportion of sphincter sparing surgery is set higher, although the difference is not significant (64% vs 68,3%; $p = 0,405$). It was estimated a doubled percentage of temporary stomas (26,8% vs 40,9%; $p = 0,026$).

One hundred and two patients showed some type of surgical complication, that required active treatment. The most common were postoperative infection (44,4% vs 39,4%), ileum/obstruction (11,1% vs 13,6%), fistula (5,6% vs 16,7%) and dehiscence (5,6% vs 9,1%) with no relevant differences ($p = 0,510$). In the shorter surgical interval, were resolved with conservative treatment at a higher rate. No significant differences in terms of hospital stay (9,50 vs 10 days; $p = 0,397$).

Characteristics	Group A (0-41 days)	Group B (42-rest of days)	p
Complications qx			
No	90 (71,4%)	126 (65,6%)	0,278
Yes	36 (28,6%)	66 (34,4%)	
Type of complications			
Infection	16 (44,4%)	26 (39,4%)	0,510
Obstruction/Ileum	4 (11,1%)	9 (13,6%)	
Dehiscence	2 (5,6%)	6 (9,1%)	
Fistula	2 (5,6%)	11 (16,7%)	
Perforation	2 (5,6%)	2 (3%)	
Others	10 (27,8%)	12 (18,2%)	
Treatment complication qx			
Conservative	20 (55,6%)	33 (50%)	0,591
Surgical	16 (44,4%)	33 (50%)	
Hospital stays (median)	9,50 (range 3-110)	10 (range 3-129)	0,397

Tabla 65: Anatomico-patological data and duration of the interval.

RESPONSE ANALYSIS

To evaluate potential predictors of tumor response, we include all relevant variables.

Different parameters were considered: tumor regression grade (TRG), the pCR rate (ypT0) and downstaging.

Taking into account the distribution of tumor regression grades was not significant between the two groups of patients, despite observed a higher proportion of "responders" (TRG 3-4; 41% vs 50,8%) in the group of delayed surgery. After examining different variables with potential association, only preoperative nodal staging (cN) was considered independent prognostic factor from microscopic response. In the case of complete concomitance with tegafur we observed a trend very close to significance ($p = 0,058$). This could imply that the response to neoadjuvant therapy is intrinsic to the tumor and not to the waiting surgical time.

If we value the effect by analyzing the difference between the size prior to neoadjuvant and postoperative tumor residue is difference significantly higher in the group under deferred surgical period ($p = 0,006$). Such difference remains, if the variable categorized in less than 30 mm ($p = 0.012$).

If we examine the extension of mural infiltration post treatment, a higher proportion is observed (ypT0-2) in the group of longer surgical interval (50,7% vs 61,8%; $p = 0,044$). As inferred from the univariate analysis, a minor surgical delay diminishes the possibility of reaching a favorable response (OR 0,636%; IC 0,409-0,989). Nevertheless, in a further analysis, a trend to significance was shown. But that is an independent prognostic factors the distance from the anal verge, histological grade, mural involvement (cT) and induction with Oxaliplatin.

Such difference is also seen in ypT0 (8,8% vs 12,1%). Some variables show a tendency to increased tumor sterilization as the administration of induction, concomitant full compliance with tegafur, surgical interval and the year in which received neoadjuvant treatment. Sex and distance are only considered as independent factors.

Of the patients analyzed, no significant differences were observed in downstaging mural (54,8% vs 63,6%; $p = 0,110$), but was significant at nodal level (45,8% vs 57,9%; $p = 0,033$). Although the timeout after neoadjuvant show significance in nodal downstaging (OR 1,627; IC 1,039-2,548; $p = 0,033$), only independent prognostic factors induction oxaliplatin ($p = 0,001$) and radiotherapy dose. And in the case of wall mural downstaging were considered independent parameters: histological grade (OR 3,740; IC 1,232-11,361) and mural involvement (OR 2,984; IC 1,450-6,139). The average of isolated nodes in the surgical specimen was very similar ($5,51 \pm 4,601$ vs $6,16 \pm 4,462$).

As it is inferred from the multivariate analysis, the distance (OR 2,189; IC 1,844-2,600) and induction with Oxaliplatin (OR 0,444; IC 0,222-0,887) were associated independently and significantly with preservation of anorectal function. If we consider the subgroup of higher risk of abdominoperineal amputation (APR) we observe that just the two first parameters are considered as prognostic factor.

The proportion of patients who received adjuvant chemotherapy in the long interval is higher (67,6% vs 75,9%; $p = 0,097$).

Characteristics	CI (0-41 days)	DI (42-rest of days)	p
TRG			
TRG 0	2 (1,5%)	1 (0,5%)	0,413
TRG 1	11 (8,2%)	16 (8%)	
TRG 2	66 (49,3%)	81 (40,7%)	
TRG 3	43 (32,1%)	77 (38,7%)	
TRG 4	12 (9%)	24 (12,1%)	
TRG codified			
TRG 0-2	79 (59%)	98 (49,2%)	0,082
TRG 3-4	55 (41%)	101 (50,8%)	
ypT postoperative			
ypT0	12 (8,8%)	24 (12,1%)	0,250
ypT1	8 (5,9%)	20 (10,1%)	
ypT2	49 (36%)	79 (39,7%)	
ypT3	56 (41,2%)	66 (33,2%)	
ypT4	11 (8,1%)	10 (5%)	
ypT0-1			
Yes	20 (14,7%)	44 (22,1%)	0,090
No	116 (85,3%)	155 (77,9%)	
ypT0-2			
Yes	69 (50,7%)	123 (61,8%)	0,044*
No	67 (49,3%)	76 (38,2%)	
ypT0			
Yes	12 (8,8%)	24 (12,1%)	0,348
No	124 (91,2%)	175 (87,9%)	
Residual tumor size			
0-30 mm	91 (74,6%)	165 (85,9%)	0,012*
> 30 mm	31 (25,4%)	27 (14,1%)	
ypN postoperative			
ypN0	106 (77,9%)	157 (79,7%)	0,699
ypN+	30 (22,1%)	40 (20,3%)	
Downstaging T			
Sí	74 (54,8%)	124 (63,6%)	0,110
No	61 (45,2%)	71 (36,4%)	
Downstaging N			
Yes	60 (45,8%)	110 (57,9%)	0,033*
No	71 (54,2%)	80 (42,1%)	

Tabla 66: Response to neoadjuvant therapy and pathological data.

TIME TO PROGRESSION AND SURVIVAL

After a maximum follow-up of 205 months, the impact of surgical time delay on overall survival (55,9% vs 70,4%; $p = 0,014$), not show in disease-free survival (69,9% vs 74,9%; $p = 0,233$) and local relapse-free survival (LRFs) (90,4% vs 94,5%; $p = 0,123$).

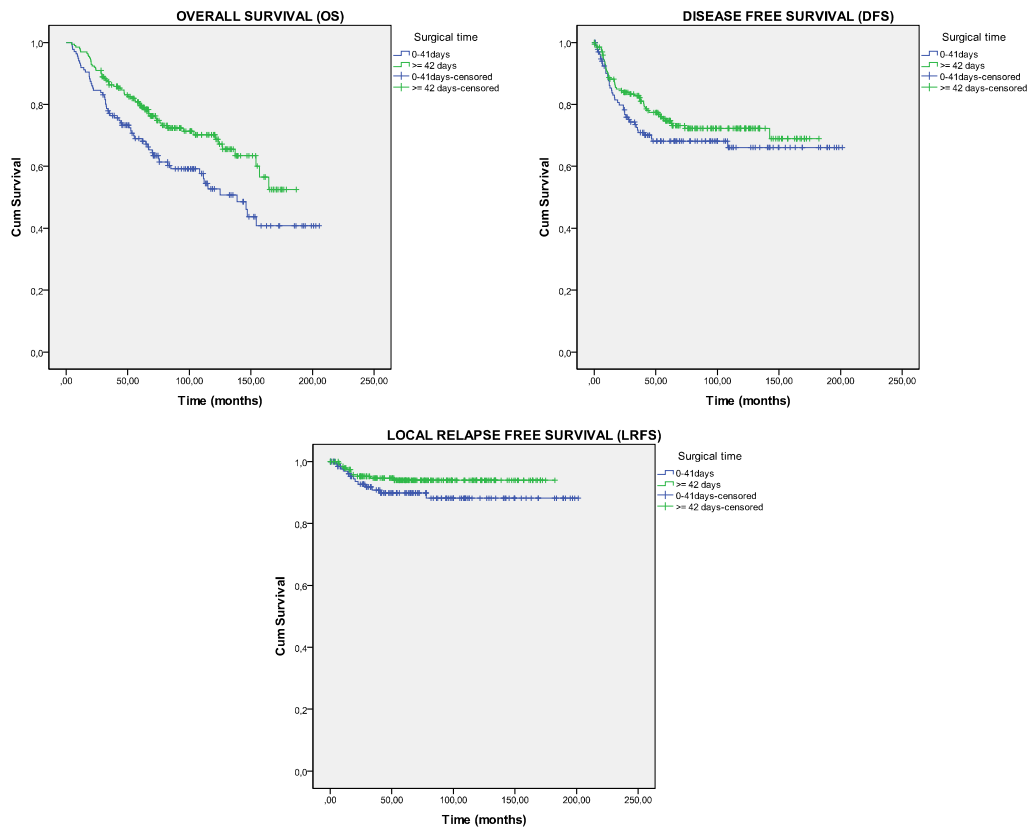


Figura 55: Overall survival (OS), disease-free (DFS) and local relapse free survival (LRFS) grouped by interval surgery.

DFS

Regarding the surgical interval, we observed a trend towards lower risk of disease progression when the period between completion of neoadjuvant therapy and resection is longer than 6 weeks, but can't be considered as a predictive factor ($p = 0,234$).

According to the final model, the existence of an undifferentiated histological grade (GH I-II) shows a reduction (85,8%) risk of progression with a HR of 0,142. Histopathological parameters identified two risk factors: the mural downstaging (HR 1,946; IC 1,236-3,065) and TRG (HR 2,079; IC 1,266-3,414). The dose of radiation therapy given during concomitant is also considered as predictive of control tumor.

Variables in the equation								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC for Exp(B)	
							Inferior	Superior
GH 3	-1,949	0,331	34,754	1	0,000	0,142	0,074	0,272
RTcodif	-0,528	0,245	4,654	1	0,031	0,540	0,365	0,953
Down_T	0,666	0,223	8,258	1	0,004	1,946	1,236	3,065
TRG 3-4	0,732	0,253	8,374	1	0,004	2,079	1,266	3,414

Tabla 67: Multivariate analysis by Cox regression of DFS according to the main prognostic factors.

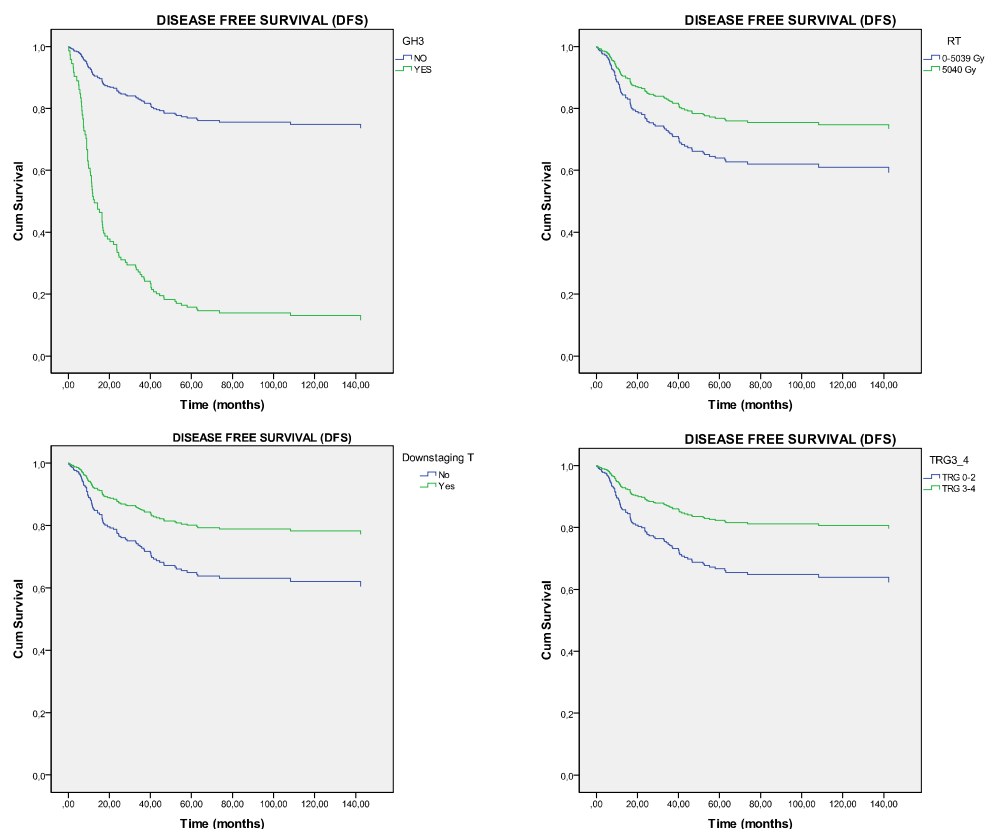


Figura 56: DFS adjusted predictor variables.

LRFS

It is important to note that some adverse variables showed no association in the current assessment. Tumor regression, histological grade and surgical margin should be considered independent prognostic factors. Greater degree of regression there are three times higher possibilities of local control (HR 3.652; IC 1,328-10,043).

Variables in the equation								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC for Exp(B)	
							Inferior	Superior
GH 3	-2,042	0,569	12,856	1	0,000	0,130	0,043	0,396
TRG 3-4	1,295	0,516	6,300	1	0,012	3,652	1,328	10,043
Proximal distal margin	0,876	0,429	4,170	1	0,041	2,402	1,036	5,571

Tabla 68: Multivariate analysis by Cox regression of LC according to the main prognostic factors.

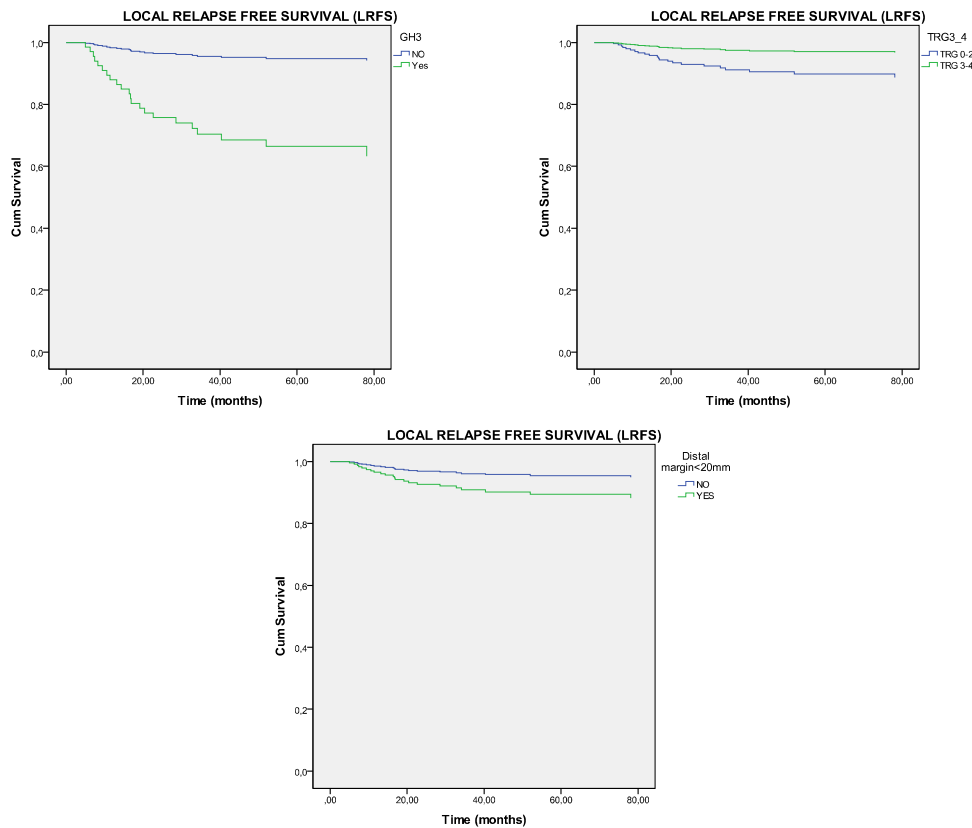


Figura 57: LRFS adjusted predictor variables.

OS

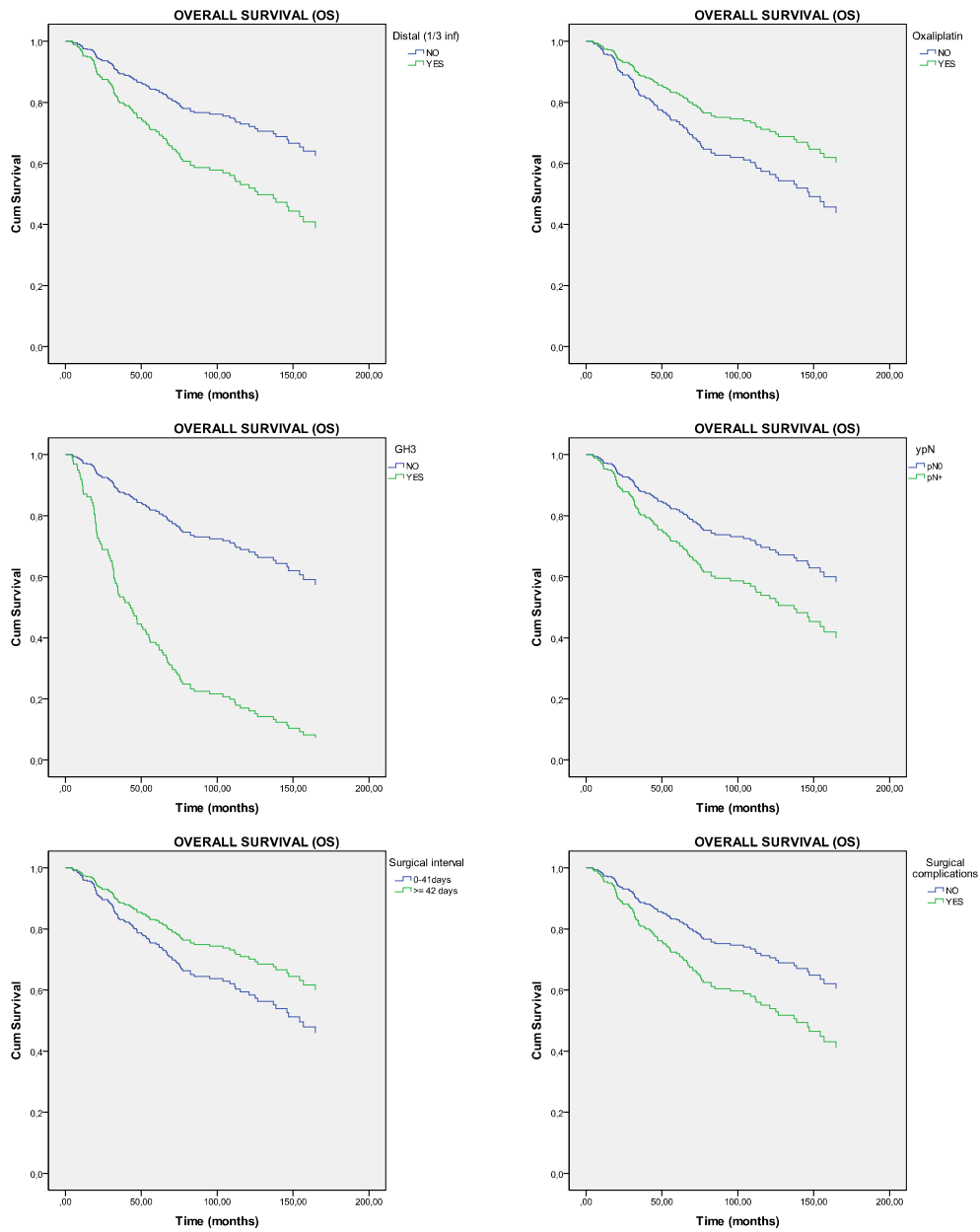
In spite of the fact that variables with favorable tumor response were meaningful in the initial test, none of them upheld in a latter valuation. The presence of post operative complications showed a significant impact on overall survival, increasing the risk of exitus (HR 1,768; IC 1,147-2,724). Similarly, the location (HR 0,499; IC 0,337-0,740) and histological grade are considered predicting factors of overall survival.

Also showed that both the nodal pathologic stage (ypN) as induction chemotherapy with Oxaliplatin acted as independent predictors of overall survival with a HR 1,707 (IC 1,088-2,679) and HR 1,630 (IC 1,058-2,511), respectively. The administration of adjuvant is not independently associated with a significant increase in the percentage of exitus (HR 1,583; IC 1,037-2,418). Non administration of adjuvant was independently linked with a significant increase in the percentage of exitus (HR 1,583; IC 1,037-2,418).

Finally, the further delay in the interval between the end of neoadjuvant treatment and the act of surgery was associated with higher overall survival (HR 0,657; IC 0,437-0,987).

Variables in the equation								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC for Exp(B)	
							Inferior	Superior
Time 6 weeks	-0,420	0,208	4,090	1	0,043	0,657	0,437	0,987
Inferior third	-0,695	0,201	11,978	1	0,001	0,499	0,337	0,740
GH 3	-1,557	0,319	23,781	1	0,000	0,211	0,113	0,394
N post	0,535	0,230	5,412	1	0,020	1,707	1,088	2,679
Oxaliplatin	0,489	0,220	4,917	1	0,027	1,630	1,058	2,511
Complication	0,570	0,221	6,661	1	0,010	1,768	1,147	2,724
QT_adyvant	0,460	0,216	4,527	1	0,033	1,583	1,037	2,418

Tabla 69: Multivariate analysis by Cox regression of OS according to the main prognostic factors.



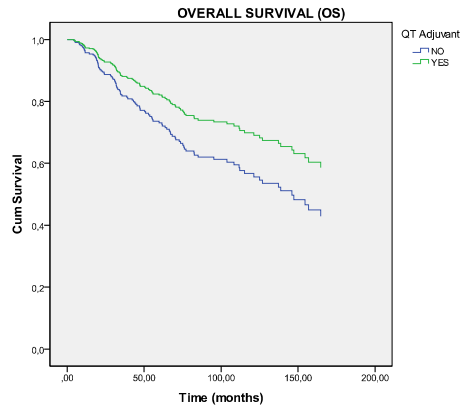


Figura 58: OS adjusted by predictor variables.

DISCUSSION

An important issue is the determination of the optimal interval between completion of neoadjuvant treatment and surgery, as well as their likely impact on both the degree of regression, preservation of anorectal function and oncologic outcomes. A period of 4-8 weeks is accepted as standard in the clinic practice.

The intensity of the effect differs according to preoperative therapy used. Marijnen warned¹⁹² that “short fractioning” (25Gy in 5 fx) followed by immediate surgery didn’t produce a clinic or pathological significant response. Randomized studies^{194, 195, 196, 197, 198, 199, 200} didn’t identify differences in sphincter preservation, surgical complications, or survival but they really did in the rate of complete pathologic responses (pCR) in favor of delayed surgery.

Francois¹⁸⁴ evaluated its effect in exclusive hypofractionated schemes (39 Gy in 13 fx). He concluded that the prolonged surgical waiting period produced a better overall clinic response (71,7% vs 53,1%), pCR (26% vs 10,3%; $p = 0,005$), pathological downstaging and a non significant trend in preservation sphincter (67,7% vs 75,5%).

As fibrosis induced by radiation is a phenomenon subordinate to time^{189, 192, 194}, we could expect a greater oncologic response when time for surgical procedure prolongs. This could translate into a higher rate of respectability and therefore, promotion potential sphincter preservation. It therefore seems reasonable to propose longer intervals to perform surgery, thus allowing to achieve maximum tumor regression without a compromise in surgical radicality.

Our data confirm that the longer interval between completion of neoadjuvant therapy and surgery, increased tumor regression (TRG 3-4; 41% vs 50,8%; $p = 0,082$) although the difference is not

significant because the waiting period is moderate. However, the residual tumor size itself which shows a remarkable and significant difference in favor of a longer period than expected (74,6% vs 85,9%; $p = 0,012$).

Classification established by Rödel is consider an independent factor of DFS^{197, 392, 394, 406}. Data consistent with those observed in this series, in which a lesser regression independently associated with significant and greater probability of progression (HR 2,079; IC 1,266-3,414).

In general terms, 46,8% of the cases are considered as “favourable responders” (TGR 3-4), of which 36% were intermediate (TRG 3). When revising this subgroup of “favourable prognosis” we observe that the complete accomplishment of concomitance with tegafur ($p = 0,058$) shows a tendency next to significance.

Lim²⁰⁴ remarked similar rates of downstaging (47,5% vs 44,4%; $p = 0,548$), tumor volume reduction (34,6% vs 34,2%; $p = 0,870$), complete pathological responses (13,8% vs 15%; $p = 0,740$) and sphincter preservation (83,9% vs 82,22%; $p = 0,688$) after combined treatment. However, Moore²⁰⁶ suggests that a interval (> 44 days) lets observe higher percentage of pCR (12% vs 19%; $p = 0,27$) and downstaging (6% vs 15%; $p = 0,11$) with no statistically significant difference.

These results can be compared with the ones issued in other researches^{207, 208, 209}. Dolinsky⁴⁷⁸ also reported an increase in downstaging, but not in the pCR ($p = 0,80$). A possible limitation to this study is that a pause of two weeks is rather short to indicate adequate regression.

Downstaging is a parameter of interest in the assessment of response to neoadjuvant therapy. In our experience, we observed a higher proportion of downstaging, both mural (54,8% vs 63,6%; $p = 0,110$) and nodal involvement (45,8% vs 57,9%; $p = 0,033$) in favor of delayed surgery. These data are similar to those reported by expert studies^{245, 272, 274, 279, 280, 281, 282, 291}. We identify it as an independent predictor of increased cancer free survival, (HR 1,946; IC 1,236-3,065; $p = 0,004$).

Oxaliplatin induction (OR 0,683; IC 0,434-1,076; $p = 0,100$) and surgical interval (OR 1,440; IC 0,921-2,251; $p = 0,110$) showed a trend to greater downstaging mural. In nodal downstaging can be emphasized that both contribution to Oxaliplatin (OR 0,524; IC 0,287-0,956) and administration of a higher dose of radiotherapy are independent prognostic factors.

The rate of complete pathological responses (ypT0) reported in this analysis is 10,8%. Higher percentage for delayed surgery was checked (8,8% vs 12,1%; $p = 0,348$). In the multivariable analysis,

both the gender (OR 2,553; IC 1,250-5,241) and the distance to the anal margin (IC 0,794-1,001) act as predictor factors of tumor sterilization. Such findings accord with other different research³⁹⁴.

Other relevant parameters, such as preoperative stage, the use of Oxaliplatin and surgical interval, have shown a positive influence, but can not be considered prognostic factors in the current analysis.

Sermier⁶⁶⁴ remarked that the number of isolated nodes after the neoadjuvant increased as the delay time increased surgical procedure. However we have not found differences of interest.

Data from studies phase I/II, show different rates of preservation (39-89%) according to the publications^{184, 218, 219, 392, 434, 435, 465, 467, 468, 469}; probably due to the heterogeneity of criteria. On the whole, the rates are higher when concomitant schemes are used⁴⁷³. At present, there is no clear evidence, since a recent meta-analysis²⁵³ indicate that chemotherapy addiction doesn't involve significant benefit (OR 1,10; IC 0,92-1,30). Similar results have been described in other research^{281, 223}.

It's supposed that a longer interval encourages greater preservation as a result of major morphological regression. Our data show a superior proportion of conservative surgery for longer surgical delay, but not significant in multivariate analysis (OR 1,923; IC 0,735-5,030). Data issued in literature confirm this observation^{185, 189}.

Janjan⁴³⁵, notes that the factors associated with preservation were distance and grade of response, although the latter only in distal tumors. In our analysis there is a trend to greater preservation in favor of greater tumor regression group (OR 0,818; IC 0,340-1,971; p = 0,655). According to the data from our study, the distance (OR 2,189; CI 1,844-2,600), the induction with Oxaliplatin (OR 0,444; IC 0,222-0,887) and the histological grade (OR 9,038; IC 1,826-44,739) behaved as independent predictors of preservation. The latter disappears in the subgroup analysis of distal tumors.

The incidence of acute toxicity resulting from preoperative chemoradiation is between 18% to 27%^{219, 195, 226, 227, 461}. Studies (FI/II) that evaluate new agents in neoadjuvant schemes reported rates around 13-32%^{279, 280, 281, 433, 443, 455, 456, 462, 463}. In the present study, 27,5% had severe toxicity, the highest proportion in the form of enteritis G3/4 by 9,3% and 1,2%, respectively, and radiodermatitis G3 in 0,3% of the cases. No significant differences were found in the distribution in intervals, although there was a trend to increased the incidence and severity of vesical toxicity (p = 0,056). This could be due to a superior proportion of patients who received induction.

Our findings do not value reduction in radicalness. Surgical morbidity doesn't indicate differences in surgical delay in the reported studies^{185, 210, 235, 393, 479, 480, 481, 482, 483}. Moore²⁰⁶ described a greater tendency of anastomotic complications in large interval (0% vs 7%; $p = 0,059$) and perineal in the short period (18% vs 0%; $p = 0,25$). In our series, we identified an overall rate of 32,1% without significant differences regarding operative period (28,6% vs 34,4%; $p = 0,278$). There is a slightly higher proportion of dehiscence and fistula when surgery delays. A higher percentage of complications resolved with conservative treatment in the short interval. Also, no significant differences were found in hospital stay (9,50 vs 10 days; $p = 0,397$). However, Tran²¹⁰ reports that delayed interval involved a longer hospital stay, probably related to increased fibrosis, making it difficult and compromise oncologic control.

Immediate postoperative mortality was 1,49%, similar to the one issued in literature (3-7%)^{210, 235, 479, 480, 481, 483} with no differences in groups.

PATTERNS OF PROGRESSION

When examining clinic parameters, the study Lyon R90-018 showed comparable data in local control and 3-year overall survival (78% vs 73%) among the groups as well for Nagtegaal⁴⁷⁷.

Nor were observed differences within a follow-up of (6,3 years)¹⁸⁵. No significant differences were found in cases of chemoradiation, in overall ($p = 0,8386$), or disease free survival ($p = 0,1165$), although the follow-up period was too short (5-63 months). Numerous studies confirm these data^{183, 484}. Supiot⁴⁸⁵ described a negative influence on survival if the interval was longer, but should be considered with some reserve, since the lower irradiation dose and the EMT was not performed as part of the surgical standard.

In our series, other notable differences were observed in favor of increased surgical delay, both disease-free survival (69,9% vs 74,9%; $p = 0,233$), local control (90,4% vs 94,5%; $p = 0,123$) and significant overall survival (55,9% vs 70,4%; $p = 0,014$). These results indicate that the interval between the end of neoadjuvant therapy and surgical resection is a significant and independent prognostic factor in the case of overall survival (HR 0,657; IC 0,437-0,987). Similar data published in the European multicenter study IORT³⁷⁷.

The influence of surgical waiting period on local relapse can be reduced as a result of local intensification. Furthermore, it has to be considered that the surrounding tissues at risk continue to experiment the long-term effect of irradiation.

It seems important to emphasize a lower incidence topographic presacral area when associated dose intensification (IORT). Comparable data to that reported in other series^{477, 332}. In the univariate analysis, the escalating dose proved to be a protecting factor of pelvic relapse (HR 0,223; IC 0,053-0,950; $p = 0,042$). A recent systemic review³²⁹ shows benefit in LC (HR 0,22; IC 0,05-0,86), DFS (HR 0,51; IC 0,31-0,85;) and OS (HR 0,33; IC 0,2-0,54).

Theoretically, longer intervals associated with an increased risk of micrometastases and carry a detriment in disease-free survival. Paradoxically, in our series objectify a profit, although not significant, in favor of a further delay in doing the surgical procedure. Such result may be masked by the induction chemotherapy.

In accordance to previous reports, our analysis identifies as significant factors: the mural downstaging (HR 1,946; IC 1,236-3,065) and the degree of regression (HR 2,079; IC 1,266-3,414). Similar data reported by Rödel¹⁰⁷.

CONCLUSIONS

In conclusion, in this retrospective study, shows a trend toward greater therapeutic response, both in downstaging, regression and tumor sterilization, in favor of further delay surgical, although not significative. Without detriment in morbidity and hospital stay. We found differences in DFS and LRFS, but only significative in OS (55,9% vs 70,4%; $p = 0,014$). Their importance may be diminished due to the intensification therapy and the modest increase in surgical waiting time.

9. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Ferlay J et al. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46:765-781.
- ² Jemal A et al. Global cancer statics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69-90.
- ³ Ferlay J et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893-2917.
- ⁴ La Vecchia C et al. Cancer mortality in Europe. 2000-2004 and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 2010; 21:1323-1360.
- ⁵ Malvezzi M et al. European cancer mortality predictions for the year 2011. *Ann Oncol* 2011; 22:947-956.
- ⁶ López-Abente G et al. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *Ann Oncol* 2010; 21(3):76-82.
- ⁷ Diep CB et al. Genetic tumor markers with prognostic impact in Dukes' stage B and C colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21:820-829.
- ⁸ Skibber JM et al. "Cancer of the rectum". *Cancer: Principles and Practise of Oncology*. 6th Ed; Vicent T DeVita VT et al. Lippincott-William&Wilkins, Philadelphia 2001, p. 1271-1318.
- ⁹ Kosinki L et al. Shifting concepts in rectal cancer management. A review of contemporary primary rectal cancer treatment strategies. *Ca Cancer J Clin* 2012; 62:173-202.
- ¹⁰ Leslie A et al. The colorectal adenocarcinoma sequence. *Br J Surg* 2002; 89:845-860.
- ¹¹ Lynch HT et al. Colon cancer genetics. *Cancer* 1992; 70:1300-1312.
- ¹² Whittemore AS et al. Diet, physical activity, and colorectal cancer among Chinese in North America and China. *J Natl Cancer Inst* 1991; 82:915-926.
- ¹³ Boutron MC et al. Alcohol, tabaco and the adenoma carcinoma sequence: a case control study in Burgundy France. *Gastroenterology* 1993; 104(4):A-390.
- ¹⁴ Gorham ED et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007; 32:210-216.
- ¹⁵ Lappe JM et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1586-1591.
- ¹⁶ Ng K et al. Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:2984-2991.
- ¹⁷ Dietary Reference Intakes for Calcium and vitamin D. Institute of Medicine of the National Academies; 2010.

- ¹⁸ Lashner BA et al. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112:29-32.
- ¹⁹ Williams CS et al. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene* 1999; 18:7908-7916.
- ²⁰ Thun MJ et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: Mechanistic, Pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:252-266.
- ²¹ Chan TA et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, apoptosis, and colon-cancer chemoprevention. *Lancet Oncol* 2002; 3:166-174.
- ²² Baron JA et al. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Prog Exp Tumor Res* 2003; 37:1-24.
- ²³ Mandel JS et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328(19):1365-1371.
- ²⁴ Valiñas P et al. Evaluación de la eficacia y efectividad del cribado poblacional del cáncer colorectal. Aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud. Santiago de Compostela. Serie Avaluación de Tecnologías. Informe INF 2003/2.
- ²⁵ Nakama H et al. Accuracy of immunological fecal occult blood testing for colorectal cancer screening. *Prev Med* 1994; 23(3):309-313.
- ²⁶ Castiglione G et al. Comparative analysis of results of guaiac and immunochemical tests for faecal occult blood in colorectal cancer screening in two oncological institutions. *Eur J Cancer Prev* 1994; 3(5):399-405.
- ²⁷ Nakama H et al. Sensitivity and specificity of several immunochemical tests for colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(23):1579-1582.
- ²⁸ Nakama H et al. A comparative study of immunochemical fecal tests for detection of colorectal adenomatous polyps. *Hepatogastroenterology* 2000; 47(32):386-389.
- ²⁹ Nakama H et al. Evaluation of the optimum cut-off point in immunochemical occult blood testing in screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37(3):398-401.
- ³⁰ Pignone M et al. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137(2):96-104.
- ³¹ Bechi C et al. Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in French. *Health Econ* 2004; 13(3):227-238.
- ³² Duffy MJ et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumor Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39(6):718-727.
- ³³ Duffy MJ et al. Evidence for the clinical use of tumours markers. *Ann Clin Biochem* 2004; 41:370-377.
- ³⁴ Fletcher RH et al. Carcinoembryonic antigen. *Ann Int Med* 1986; 104:66-73.

-
- ³⁵ Berman JM et al. Surveillance after colorectal cancer resection. *Lancet* 2000; 355:395-399.
- ³⁶ Park YA et al. Prognostic effect of perioperative change of serum carcinoembryonic antigen level: a useful tool for detection of systemic recurrence in rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:645-650.
- ³⁷ Slentz K et al. Can preoperative and postoperative CEA predict survival after colon cancer resection?. *Am Surg* 1994; 60:528-532.
- ³⁸ Chapman MA et al. Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumor stage and long-term survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78(10):1346-1349.
- ³⁹ Eche N et al. Standards, options and recommendations for tumor markers in colorectal cancer. *Bull Cancer* 2001; 88(12):1177-1206.
- ⁴⁰ Ma CJ et al. Multivariate analysis of prognostic determinants for colorectal cancer patients with high preoperative serum CEA levels: prognostic value of postoperative serum CEA levels. *Kaohsiung J Med* 2006; 22(12):604-609.
- ⁴¹ Park YJ et al. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999; 23:721-726.
- ⁴² Wolmark N et al. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic levels in colorectal cancer: results from NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1984; 199:375-382.
- ⁴³ Figueredo A et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003; 3:26.
- ⁴⁴ Goldstein MJ et al. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest* 2005; 23(4):338-351.
- ⁴⁵ Locker GY et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5313-5327.
- ⁴⁶ Chambers WM et al. Tumour morphology as a predictor of outcome after local excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2004; 91:457-459.
- ⁴⁷ Leong AF et al. Diminutive cancers of the colon and rectum: comparison between flat and polypoid cancers. *Int J Colorectal Dis* 1998; 13:151-153.
- ⁴⁸ Schmoll HJ et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23:2479-2516.
- ⁴⁹ Davila RE et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis, staging, and management of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2005; 61(1):1-7.
- ⁵⁰ Banerjee S et al. CT colonography for colon cancer screening. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(1):121-133.
- ⁵¹ Isenberg GA et al. Virtual colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003; 57(4):451-454.

- ⁵² Rex DK et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(4):s16-s28.
- ⁵³ Postic G et al. Colonoscopic miss rates determined by direct comparison of colonoscopy with colon resection specimen. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(12):3182-3185.
- ⁵⁴ Leaper M et al. Reasons for failure to diagnose colorectal carcinoma at colonoscopy. *Endoscopy* 2004; 36(6):499-503.
- ⁵⁵ Wexner SD et al. A consensus document n bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and endoscopic Surgeons (SAGES). *Surg Endosc* 2006; 20(7):1147-1160.
- ⁵⁶ Australian Cancer Network Colorectal cancer Guidelines revision Committee. Guidelines for the Prevention. Early detection and Management of Colorectal cancer. The Cancer Council and Australian Cancer Network, Sydney 2005.
- ⁵⁷ Rockey DC et al. Analysis of air contrast barium enema. computed tomographic colography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005; 365(9456):305-311.
- ⁵⁸ Rockey DC et al. Prospective comparison of air-contrast barium enema and colonoscopy in patients with fecal occult blood: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(6):953-958.
- ⁵⁹ Ciatto S et al. Role of double contrast barium enema in colorectal cancer screening based fecal occult blood. *Tumori* 2002; 88(2):95-98.
- ⁶⁰ Winawer SJ et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000; 342(24):1766-1772.
- ⁶¹ Halligan S et al. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology* 2005; 237(3):893-904.
- ⁶² Mulhall BP et al. Meta-analysis: computed tomographic colography. *Ann Intern Med* 2005; 142(8):635-650.
- ⁶³ Taylor SA et al. European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR): consensus statement on CT colonography. *Eur Radiol* 2007; 17(2):575-579.
- ⁶⁴ Siddiqui AA et al. The role of endoscopic ultrasound in the evaluation of rectal cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2006; 3:36.
- ⁶⁵ Kim JC et al. Efficacy of 3-dimensional endorectal ultrasonography compared with conventional ultrasonography and computed tomography in preoperative rectal cancer staging. *Am J Surg* 2006; 192:89-97.
- ⁶⁶ Bali C et al. Assessment of local stage in rectal cancer using endorectal ultrasonography (EUS). *Tech Coloproctol* 2004; 8:s170-s173.
- ⁶⁷ Brown G et al. Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging?. *Br J cancer* 2004; 91(1):23-29.

-
- ⁶⁸ Chun HK et al. Preoperative staging of rectal cancer: comparison of 3-T-high-field MRI and endorectal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187(6):1557-1562.
- ⁶⁹ Glancy DG et al. The role of colonoscopic endoanal ultrasound scanning (EUS) in selecting patients suitable for resection by transanal endoscopic microsurgery (TEM). *Colorectal Dis* 2005; 7(2):148-150.
- ⁷⁰ Kim JC et al. Source of errors in the evaluation of early rectal cancer by endoluminal ultrasonography. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(9):1302-1309.
- ⁷¹ Mackay SG et al. Assessment of the accuracy of transrectal ultrasonography in anorectal neoplasia. *Br J Surg* 2003; 90(3):346-350.
- ⁷² Manger T et al. Accuracy of endorectal ultrasonography in the preoperative staging of rectal cancer. *Tech Coloproctol* 2004; 8:s14s15.
- ⁷³ Maor Y et al. Endoscopic ultrasound staging of rectal cancer: diagnostic value before and following chemoradiation. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21(2):454-458.
- ⁷⁴ Ptok H et al. Feasibility and accuracy of TRUS in the pr-treatment staging for rectal carcinoma in general practise. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(4):420-425.
- ⁷⁵ Santoro GA et al. The use of a dedicated rectosigmoidoscope for ultrasound staging of tumours of the upper and middle third of the rectum. *Colorectal Dis* 2007; 9(1):61-66.
- ⁷⁶ Skandarajah AR et al. Preoperative loco-regional imaging in rectal cancer. *ANZ J Surg* 2006; 76(6):497-504.
- ⁷⁷ Starck M et al. Rectal endosonography can distinguish benign rectal lesion from invasive early rectal cancers. *Colorectal Dis* 2003; 5(3):246-250.
- ⁷⁸ Worrell S et al. Endorectal ultrasound detection of focal carcinoma within rectal adenomas. *Am J Surg* 2004; 187(5):625-629.
- ⁷⁹ Zammit M et al. A technically difficult endorectal ultrasound is more likely to be inaccurate. *Colorectal Dis* 2005; 7(5):486-491.
- ⁸⁰ Poon FW et al. Accuracy of this section magnetic resonance using phased-array pelvic coil in predicting the T-staging of rectal cancer. *Eur J Radiol* 2005; 53(2):256-262.
- ⁸¹ Purkayastha S et al. Diagnostic precision of magnetic resonance imaging for preoperative prediction of the circumferential margin involvement in patients with rectal cancer. *Colorectal Dis* 2007; 9(5):402-411.
- ⁸² Brown G et al. Preoperative staging of rectal cancer: the MERCURY research Project. Recent results *Cancer Res* 2005; 165:58-74.
- ⁸³ Brown G et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003; 227:371-377.
-

- ⁸⁴ Kim JH et al. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size?. *Eur J Radiol* 2004; 52:78-83.
- ⁸⁵ Smith NJ et al. MRI for detection of extramural vascular invasion in rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191:1517-1522.
- ⁸⁶ Smith NJ et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg* 2008; 95:229-236.
- ⁸⁷ Buijsen J et al. FDG-PET provides the best correlation with the tumor specimen compared to MRI and CT in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2011; 98:270-276.
- ⁸⁸ Kim SH et al. Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemo-and radiation therapy. *Radiology* 2009; 253:116-125.
- ⁸⁹ Lambregts DM et al. Diffusion- weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:224-2231.
- ⁹⁰ Curvo-Semedo L et al. Rectal cancer: assessment of complete response to preoperative combined radiation therapy with chemotherapy-conventional MR volumetry versus diffusion- weighted MR imaging. *Radiology* 2011; 260:734-743.
- ⁹¹ Edge SBB et al. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7th edition). New York: Springer; 2010.
- ⁹² Langen KM et al. Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(1):265-278.
- ⁹³ Jessup JM et al. 2010 staging system for colon and rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:1513-1517.
- ⁹⁴ Altekruse SF et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007*. National Cancer Institute, Bethesda, MD 2010.
- ⁹⁵ Gunderson LL et al. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol* 2010; 28:256-263.
- ⁹⁶ Nagtegaal ID et al. Colorectal tumor deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review. *Histopathology* 2007; 51:141-149.
- ⁹⁷ Puppa G et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol* 2007; 20:843-855.
- ⁹⁸ Ueno H et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *Am J Clin Pathol* 2007; 127:287-294.
- ⁹⁹ Minsky BD et al. Clinicopathologic impact of colloid in colorectal carcinoma: *Dis Colon Rectum* 1990; 33:714-719.
- ¹⁰⁰ Chen JS et al. Clinical significance of signet ring cell carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19:102-107.
- ¹⁰¹ Bernick PE et al. Euroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:163-169.

-
- ¹⁰² Hatch KF et al. Tumours of the rectum and anal canal. *World J Surg* 2000; 24:437-443.
- ¹⁰³ Grann A et al. Sphincter preservation of leiomyosarcoma of the rectum and anus with local excision and brachytherapy. *Dis Colon rectum* 1999; 42:1296-1299.
- ¹⁰⁴ Fac CW et al. Primary colorectal lymphoma. *Dis Colon rectum* 2000; 43:1277-1282.
- ¹⁰⁵ Gelas T et al. Primary squamous cell carcinoma of the rectum. Report of six cases and review of the literature. *Dis Colon rectum* 2002; 45:1535-1540.
- ¹⁰⁶ Washington MK et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:1539-1551.
- ¹⁰⁷ Rödel C et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:8688-8696.
- ¹⁰⁸ Nissan A et al. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol* 2006; 24:4078-4084.
- ¹⁰⁹ Fujita S et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003; 84:127-131.
- ¹¹⁰ Liebig C et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5131-5137.
- ¹¹¹ Quah HM et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:503-507.
- ¹¹² Lo DS et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer* 2008; 112:50-54.
- ¹¹³ Compton CC et al. Key issues in reporting common cancer specimens: problems in pathologic staging of colon cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:318-324.
- ¹¹⁴ Wibe A et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89:327-334.
- ¹¹⁵ Glynne-Jones R et al. The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemo-radiotherapy in rectal cancer: why we need a common language. *Colorectal Dis* 2006; 8:800-807.
- ¹¹⁶ Adam JJ et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344:707-711.
- ¹¹⁷ Mawdsley S et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:745-752.

¹¹⁸ Nagtegaal ID et al. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:303-312.

¹¹⁹ Wong SL et al. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA* 2007; 298:2149-2154.

¹²⁰ Pocard M et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer: prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. *Dis Colon rectum* 1998; 41:839-845.

¹²¹ Tepper JE et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:157-163.

¹²² Baxter NN et al. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:426-431.

¹²³ Wichmann MW et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg* 2002; 137:206-210.

¹²⁴ Gavioli M et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:1851-1857.

¹²⁵ Ueno H et al. Clinical significance of extrabowel skipped cancer infiltration in rectal cancer. *Surg Today* 1997; 27:617-622.

¹²⁶ Graf W et al. Determinants of prognosis in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27:1119-1123.

¹²⁷ Graf W et al. Appraisal of a model for prediction of prognosis in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30A:453-457.

¹²⁸ Kemeny N et al. Prognostic factors in advanced colorectal carcinoma. Importance of lactic dehydrogenase level, performance status, and white blood cell count. *Am J Med* 1983; 74:786-794.

¹²⁹ Amado RG et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1626-1634.

¹³⁰ Baselga J et al. Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol* 2008; 26:1582-1584.

¹³¹ Bokemeyer C et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:663-671.

¹³² Dahabreh IJ et al. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2011; 154:37-49.

¹³³ De Rook W et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008; 19:508-515.

-
- ¹³⁴ Karapetis CS et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1757-1765.
- ¹³⁵ Khambata-Ford S et al. Expression of epiregulin and k-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007; 25:3230-3237.
- ¹³⁶ Van Cutsem E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:1408-1417.
- ¹³⁷ Saridaki Z et al. BRAF mutations, microsatellite instability status and cyclin D1 expression predict metastatic colorectal patients 'outcome. *Br J Cancer* 2010; 102:1762-1768.
- ¹³⁸ Samowitz WS et al. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res* 2005; 65:6063-6069.
- ¹³⁹ Bokemeyer C et al. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. Abstract. *J Clin Oncol* 2010; 28:3506.
- ¹⁴⁰ Di Nicolantonio F et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:5705-5712.
- ¹⁴¹ Pilipshen SJ et al. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984. 53(6):1354-1362.
- ¹⁴² Rich T et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983; 52:1317-1329.
- ¹⁴³ Guillem JG et al. Current issues in colorectal cancer surgery. *Semin Oncol* 1999; 26:505-513.
- ¹⁴⁴ Lindsetmo RO et al. Surgical treatment for rectal cancer: an international perspective on what the medical gastroenterologist needs to know. *World J Gastroenterol* 2005; 14:3281-3289.
- ¹⁴⁵ Baxter NN et al. Organ preservation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:1014-1020.
- ¹⁴⁶ You YN et al. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified? a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg* 2007; 245:726-733.
- ¹⁴⁷ Landmann RG et al. Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:1520-1525.
- ¹⁴⁸ Nash GM et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009; 52:577-582.
- ¹⁴⁹ Heald RJ et al. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69:613-616.

¹⁵⁰ Lopez-Kostner F et al. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 1998; 124(4):612-617.

¹⁵¹ Phillips RKS et al. *Colorectal surgery*. London: WB Saunders Company, 1998; 77-95.

¹⁵² Scott N et al. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 1995; 82(8):1031-1033.

¹⁵³ Hida J et al. Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision. *J Am Coll Surg* 1997; 184(6):584-588.

¹⁵⁴ Ono C et al. Discontinuous rectal cancer spread in the mesorectum and the optimal distal clearance margin in situ. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(6):744-749.

¹⁵⁵ Chapman MA et al. Management and outcome of patients with malignant colonic polyps identified from the Nottingham Colorectal Screening Study. *Colorectal Dis* 2000; 2:8-12.

¹⁵⁶ Heald RD et al. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1(8496):1479-1482.

¹⁵⁷ Heald RD et al. Abdominoperineal excision of the rectum—an endangered operation. Norman Nigro Lectureship. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(7):745-751.

¹⁵⁸ Wibe A et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer—implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(7):857-866.

¹⁵⁹ Bernardshaw SV et al. Treatment of rectal cancer: reduction of local recurrence after the introduction of TME—experience from one University Hospital. *Dig Surg* 2006; 23(1-2):51-59.

¹⁶⁰ Bulow S et al. Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90(8):974-980.

¹⁶¹ Peeters KC et al. Surgical quality assurance in rectal cancer treatment: the key to improved outcome. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(6):630-635.

¹⁶² Nagtegaal ID et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002; 20(7):1729-1734.

¹⁶³ Wibe A et al. Norwegian Rectal Cancer Group. Total mesorectal excision for rectal cancer- what can be achieved by a national audit? *Colorectal Dis* 2003; 5:471-477.

¹⁶⁴ Martling A et al. Impact of a surgical training programme on rectal cancer outcomes in Stockholm. *Br J Surg* 2005; 92:225-229.

¹⁶⁵ Peeters KC et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005; 92(2):211-216.

¹⁶⁶ Matthiessen P et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004; 6(6):462-469.

-
- ¹⁶⁷ Eriksen MT et al. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis* 2005; 7(1):51-57.
- ¹⁶⁸ Luna-Perez P et al. Multivariate analysis of risk factors associated with dehiscence of colorectal anastomosis after anterior or lower anterior resection for sigmoid or rectal cancer. *Rev Invest Clin* 2002; 54(6):501-508.
- ¹⁶⁹ Lipska MA et al. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg* 2006; 76(7):579-585.
- ¹⁷⁰ Konishi T et al. Risk factor for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg* 2006; 202(3):439-444.
- ¹⁷¹ Lavery IC et al. Chances of cure are not compromised with sphincter-saving procedures for cancer of the lower third of the rectum. *Surgery* 1997; 122(4):779-784.
- ¹⁷² Tytherleigh MG et al. Options for sphincter preservation in surgery for low rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90(8):922-933.
- ¹⁷³ Lavery IC et al. Radiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 337(5):346-347.
- ¹⁷⁴ Tiset E et al. Ultralow anterior resection with intersphincter dissection—what is the limit of safe sphincter preservation? *Colorectal Dis* 2003; 585:454-457.
- ¹⁷⁵ Rullier E et al. Conservative treatment of adenocarcinomas of the anorectal junction by preoperative radiotherapy and intersphincter resection. *Ann Chir* 2000; 125(7):618-624.
- ¹⁷⁶ Marr R et al. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg* 2005; 243:74-82.
- ¹⁷⁷ Den Dulk M et al. The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: the European experience based on a pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer. *Eur J Cancer* 2009; 45:1175-1183.
- ¹⁷⁸ Pahlman L et al. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg* 2007; 94:1285-1292.
- ¹⁷⁹ Jayne DG et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:3061-3068.
- ¹⁸⁰ Ng SSM et al. Laparoscopic-assisted versus open abdominoperineal resection for low rectal cancer: a prospective randomized trial. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2418-2425.
- ¹⁸¹ Jayne DG et al. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASSIC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97:1638-1645.
- ¹⁸² Wagman LD et al. Laparoscopic and open surgery for colorectal cancer: reaching equipoise? *J Clin Oncol* 2007; 25:2996-2998.

- ¹⁸³ Habr-Gama A et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg* 2006; 10:1319-1329.
- ¹⁸⁴ Francois Y et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer, the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17:2396-2402.
- ¹⁸⁵ Glehen O et al. Long-term results of the Lyons R90-01 randomized trial of preoperative radiotherapy with delayed surgery and its effect on sphincter-saving surgery in rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90:996-998.
- ¹⁸⁶ Kaminsky-Forret MC et al. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:935-941.
- ¹⁸⁷ Pucciarelli S et al. Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:1798-1807.
- ¹⁸⁸ Stein DE et al. Longer time interval between completion of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection does not improve downstaging of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:448-453.
- ¹⁸⁹ Habr-Gama A et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(4):1181-1188.
- ¹⁹⁰ Suit HD et al. Impact tumor cells in irradiated tissue. *Arch Pathol* 1964; 78:648-651.
- ¹⁹¹ Van Dijk TH et al. Short-course radiation therapy, neoadjuvant bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin, and radical resection of primary tumor and metastases in primary stage IV rectal cancer: A phase II multicenter study of the Dutch colorectal cancer Group. *Ann Oncol* 2010;21:51(suppl 1, abstr).
- ¹⁹² Marijnen CA et al. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19:1976-1984.
- ¹⁹³ Veenhof AA et al. Preoperative radiation therapy for locally advanced rectal cancer: a comparison between two different time intervals to surgery. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:507-513.
- ¹⁹⁴ Bujko k et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: Report of a randomized trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractioned radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004; 72:15-24.
- ¹⁹⁵ Bujko K et al. Long-term results of randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractioned chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93:1215-1223.
- ¹⁹⁶ Pietrzak L et al. Quality of life, anorectal and sexual functions after preoperative radiotherapy for rectal cancer: Report of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2007; 84:217-225.
- ¹⁹⁷ Bujko K et al. Postoperative complications in patient irradiated pre-operatively for rectal cancer: Report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. chemoradiation. *Colorectal Dis* 2005; 7:410-416.

-
- ¹⁹⁸ Ngan S et al. A randomized trial comparing local recurrence (LR) rates between short-course (SC) and long-course (LC) preoperative radiotherapy (RT) for clinical T3 rectal cancer: An intergroup trial (TROG, AGITG, CSSANZ, and RACS). *J Clin Oncol* 2010; 28:15s (abstract).
- ¹⁹⁹ Ngan S et al. Acute adverse events in a randomised trial of short course versus long course preoperative radiotherapy for T3 adenocarcinoma of rectum: A Trans-Tasman radiation oncology Group trial (TROG 01, 04). *Eur J Cancer* 2007; 4:237(suppl 5, abstract).
- ²⁰⁰ Petterson D et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97:580-587.
- ²⁰¹ Bujko K et al. Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer with immediate radical re-operation for poor responders. *Radiother Oncol* 2009; 92:195-201.
- ²⁰² Radu C et al. Short course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer-A retrospective study. *Radiother Oncol* 2008; 87:343-349.
- ²⁰³ Hatfield P et al. Short-course radiotherapy, with elective delay prior to surgery, in patients with unresectable rectal cancer who have poor performance status or significant co-morbidity. *Radiother Oncol* 2009; 92:210-214.
- ²⁰⁴ Lim SB et al. Optimal surgery time after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers. *Ann Surg* 2008; 248:243-251.
- ²⁰⁵ Horn A et al. Tumor shrinkage and down staging after preoperative radiation of rectal adenocarcinomas. *Radiother Oncol* 1990; 18:19-28.
- ²⁰⁶ Moore HG et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:279-286.
- ²⁰⁷ Tulchinsky H et al. An interval > 7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(10):2661-2667.
- ²⁰⁸ Kalady MF et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg* 2009; 250(4):582-589.
- ²⁰⁹ De Campos Lobato LF et al. Neoadjuvant therapy for rectal cancer. The impact of longer interval between chemoradiation and surgery. *J Gastrointest Surg* 2011; 15:444-450.
- ²¹⁰ Tran CL et al. Evaluation of safety of increased time interval between chemoradiation and resection for rectal cancer. *Am J Surg* 2006; 192:873-877.
- ²¹¹ Braendengen M et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3687-3694.
- ²¹² Douglas HO et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986; 315:1294-1295.

- ²¹³ Fisher B et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:21-29.
- ²¹⁴ Krook JE et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324:709-715.
- ²¹⁵ Adjuvant Therapy for Patients with Colon and Rectum Cancer. NIH Consensus Statement Online, 1990; 8(4):1-25.
- ²¹⁶ Enker WE et al. Total mesorectal excision-the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med* 1997; 29:127-133.
- ²¹⁷ Kapiteijn E et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:638-646.
- ²¹⁸ Wagman R et al. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:51-57.
- ²¹⁹ Sauer R et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731-1740.
- ²²⁰ Sauer R et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30(16):1926-1933.
- ²²¹ Roh MS et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009; 27:5124-5130.
- ²²² Kachnic LA et al. Should preoperative or postoperative therapy be administered in the management of rectal cancer? *Semin Oncol* 2006; 33:s64-69.
- ²²³ Bujko K et al. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio (chemo) therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 2006; 80:4-12.
- ²²⁴ Wong RK et al. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD002102.
- ²²⁵ Madoff RD et al. Chemoradiotherapy for rectal cancer—when, why, and how? *N Engl J Med* 2004; 351:1790-1792.
- ²²⁶ Bosset JF et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(11):1114-1123.
- ²²⁷ Gerard JP et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancer: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24(28):4620-4625.
- ²²⁸ Gunderson LL et al. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following “curative surgery” for adenocarcinoma of the rectum: clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer* 1974; 34:1278-1292.

-
- ²²⁹ Hruby G et al. Sites of local recurrence after surgery, with or without chemotherapy, for rectal cancer: implications for radiotherapy field design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(1):138-143.
- ²³⁰ Roels S et al. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2006; 65(4):1129-1142.
- ²³¹ Bujko K et al. Clinical target volume for rectal cancer: in regard to Roels et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(1):313.
- ²³² Myerson RJ et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology Group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(3):824-830.
- ²³³ Cedermark B et al. Preoperative short-term Radiation Therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Rectal Cancer Study Group. *Cancer* 1990; 66:50-55.
- ²³⁴ Cedermark B et al. The Stockholm I trial of preoperative short-term Radiotherapy in operable rectal carcinoma. *Cancer* 1995; 75:2269-2275.
- ²³⁵ Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997; 336(14):980-987.
- ²³⁶ Birgisson H et al. Adverse effects of preoperative radiation therapy for Rectal Cancer: long-term follow-up of the Swedish rectal cancer Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:8697-8705.
- ²³⁷ Peeters KC et al. The TME trial after a median follow-up of 6-years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007; 246:693-701.
- ²³⁸ Siegel R et al. Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society. *BMC Cancer* 2009; 9:50-55.
- ²³⁹ Sebag-Montefiore D et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373:811-820.
- ²⁴⁰ Stephens RJ et al. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients 'quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trial group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:4233-4239.
- ²⁴¹ Van Gijn W et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:575-582.
- ²⁴² Wong RK et al. Preoperative or postoperative therapy for stage II or III rectal cancer: an updated practice guideline. *Clin Oncol* 2010; 22:265-271.
- ²⁴³ Valentini V et al. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(3):664-674.

- ²⁴⁴ Wiltshire KL et al. Preoperative radiation with concurrent chemotherapy for resectable rectal cancer: effect of dose escalation on pathologic complete response, local recurrence free survival, disease-free survival, and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(3):709-716.
- ²⁴⁵ Mohiuddin M et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol* 2006; 24:650-655.
- ²⁴⁶ Baglan KL et al. The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(1):176-183.
- ²⁴⁷ Robertson JM. The dose-volume relationship of small bowel irradiation and acute grade 3 diarrhea. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:413-418.
- ²⁴⁸ Tait DM et al. Acute toxicity in pelvic radiotherapy: a randomized trial of conformal versus conventional treatment. *Radiother Oncol* 1997; 42:121-136.
- ²⁴⁹ Myerson RJ et al. A phase I/II trial of three-dimensionally planned concurrent boost radiotherapy and protracted venous infusion of 5FU chemotherapy for locally advanced rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:1299-1308.
- ²⁵⁰ Guerrero- Urbano MT et al. Intensity-modulated radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer reduces volume of bowel treated to high dose levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:907-916.
- ²⁵¹ Duthoy W et al. Clinical implementation of intensity-modulated arc therapy (IMAT) for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:794-806.
- ²⁵² Patel S et al. Phase II trial of pelvic intensity-modulated radiotherapy (IMRT) with concurrent chemotherapy for patients with rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:s424-s425.
- ²⁵³ Ceelen WP et al. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006041.
- ²⁵⁴ Bosset JF et al. Enhanced tumoricidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results—EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23:5620-5627.
- ²⁵⁵ Collette L et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:4379-4386.
- ²⁵⁶ Tepper JE et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control-final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002; 20:1744-1750.
- ²⁵⁷ Smalley SR et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimen plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006; 24:3542-3547.
- ²⁵⁸ O'Connell MJ et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331:502-507.

-
- ²⁵⁹ Ishikawa T et al. Positive correlation between the efficacy of capecitabine and doxifluridine and the ratio of thymidine phosphorylase to dihidropirimidine dehydrogenase activities in tumours in human cancer xenografts. *Cancer Res* 1998; 58:685-690.
- ²⁶⁰ Twelves C et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2696-2704.
- ²⁶¹ Van Cutsem E et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19:4097-4106.
- ²⁶² Sawada N et al. X-ray irradiation induces thymidine phosphrylase and enhances the efficacy of capecitabine (xeloda) in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 1999; 5:2948-2953.
- ²⁶³ Bazarbashi S et al. A modern regimen of pre-operative concurrent chemo-radiation therapy in locally advanced rectal cancer. *J Surg Oncol* 2008; 98:167-174.
- ²⁶⁴ Craven I et al. Preoperative radiotherapy combined with 5 days per week capecitabine chemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 2007; 97:1333-1337.
- ²⁶⁵ Dupuis O et al. Preoperative treatment combining capecitabine with radiation therapy in rectal cancer: a GERCOR Phase II study. *Oncology* 2007; 73:169-176.
- ²⁶⁶ Kim JS et al. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:403-408.
- ²⁶⁷ Das P et al. Preoperative chemoradiotherapy with capecitabine versus protracted infusion 5-fluorouracil for rectal cancer: a matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:1378-1383.
- ²⁶⁸ Roh MS et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04 (abstract). *J Clin Oncol* 2011; 29(suppl):3503.
- ²⁶⁹ Hofheinz R et al. Capecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5FU)-based (neo) adjuvant chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC): long-term results of a randomized, phase III trial (abstract). *J Clin Oncol* 2011; 29:3504s.
- ²⁷⁰ Ho DH et al. Comparison of 5-fluorouracil pharmacokinetics in patients receiving continuous 5-fluorouracil infusion and oral uracil plus N1-(2'tetrahydrofuryl)-5 fluorouracil. *Clin Cancer* 1998; 4:2085-2088.
- ²⁷¹ Calvo FA et al. Pathologic downstaging of T3-4Nx rectal cancer after chemoradiation: 5-fluorouracil vs. Tegafur. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001. 51(5):1264-1270.
- ²⁷² Díaz-González JA et al. Preoperative chemoradiation with oral tegafur within a multidisciplinary therapeutic approach in patients with T3-4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(5):1378-1384.
- ²⁷³ Choi HJ et al. Phase I trial of neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy with S1 and weekly irinotecan in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 2008; 87:361-366.
- ²⁷⁴ Fernandez-Martos et al. Preoperative uracil, tegafur, and concomitant radiotherapy in operable rectal cancer: a phase II multicenter study with 3 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22:3016-3022.
-

- ²⁷⁵ Sato T et al. Phase I trial of neoadjuvant preoperative chemotherapy with S-1 and irinotecan plus radiation in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:1442-1447.
- ²⁷⁶ André T et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:3109-3116.
- ²⁷⁷ De Gramont A et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2938-2947.
- ²⁷⁸ Cividalli A et al. Radiosensitization by oxaliplatin in a mouse adenocarcinoma: influence of treatment Schedule. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:1092-1098.
- ²⁷⁹ Gérard JP et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: the Lyon R0-04 phase II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:1119-1124.
- ²⁸⁰ Machiels JP et al. Phase II study of preoperative oxaliplatin, capecitabine and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer: the radio-xCape study. *Ann Oncol* 2005; 16:1898-1905.
- ²⁸¹ Rödel C et al. Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:110-117.
- ²⁸² Ryan DP et al. Phase I/II study of preoperative oxaliplatin, fluorouracil, and external beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: Cancer and Leukemia Group B 89901. *J Clin Oncol* 2006; 24:2557-2562.
- ²⁸³ Valentini V et al. Randomized, multicenter, phase IIb study of preoperative chemoradiotherapy in T3 mid-distal rectal cancer: ralitrexed+oxaliplatin+radiotherapy versus cisplatin+5 fluorouracil+radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:403-412.
- ²⁸⁴ Aschele C et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:2773-2780.
- ²⁸⁵ Gérard JP et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010; 28:1638-1644.
- ²⁸⁶ Chen AY et al. Mammalian DNA topoisomerase I mediates the enhancement of radiation cytotoxicity by camptothecin derivatives. *Cancer Res* 1997; 57:1529-1536.
- ²⁸⁷ Cunningham D et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352:1413-1418.
- ²⁸⁸ Douillard JY et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355:1041-1047.
- ²⁸⁹ Saltz LB et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:905-914.

-
- ²⁹⁰ Klautke G et al. Intensified irinotecan-based neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: 4 consecutive designed studies to minimize acute toxicity and to optimize efficacy measured by pathologic complete response. *Radiother Oncol* 2007; 85:379-384.
- ²⁹¹ Mehta VK et al. Phase II trial of preoperative 3D conformal radiotherapy, protracted venous infusion 5-fluorouracil, and weekly CPT-11, followed by surgery for ultrasound-staged T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:132-137.
- ²⁹² Navarro M et al. Phase II study of preoperative radiotherapy and concomitant weekly irinotecan in combination with protracted venous infusion 5-fluorouracil, for resectable locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:201-205.
- ²⁹³ Dent P et al. MAPK pathway in radiation responses. *Oncogene* 2003; 22:5885-5896.
- ²⁹⁴ Khorana AA et al. Vascular endothelial growth factor, CD68, and epidermal growth factor receptor expression and survival in patients with stage II and III colon carcinoma: a role for the host response in prognosis. *Cancer* 2003; 97:960-968.
- ²⁹⁵ Lockhart AC et al. The epidermal growth factor receptor as a target for colorectal cancer therapy. *Semin Oncol* 2005; 32:52-60.
- ²⁹⁶ Jonker DJ et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:2040-2048.
- ²⁹⁷ Van Cutsem E et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:1658-1664.
- ²⁹⁸ Rothenberg ML et al. Randomized phase II trial of the clinical and biological effects of 2 dose levels of gefitinib in patients with recurrent colorectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:9265-9274.
- ²⁹⁹ Akimoto T et al. Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas. *Clin Cancer Res* 1999; 5:2884-2890.
- ³⁰⁰ Liang K et al. The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:246-254.
- ³⁰¹ Giralt J et al. The expression of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy: a multicenter, retrospective analysis. *Radiother Oncol* 2005; 74:101-108.
- ³⁰² Kim JS et al. Epidermal growth factor receptor as a predictor of tumor downstaging in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:195-200.
- ³⁰³ Williams KJ et al. ZD1839 ("Iressa"), a specific oral epidermal growth factor receptor tyrosine Kinase inhibitor, potentiates radiotherapy in a human colorectal cancer xenograft model. *Br J Cancer* 2002; 86:1157-1161.
- ³⁰⁴ Valentini V et al. Infusional 5-fluorouracil and ZD1839 (Gefitinib-Iressa) in combination with preoperative radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a phase I and II trial (1839IL/0092). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:644-649.

- ³⁰⁵ Wirth I et al. Phase I study of panitumumab+chemoradiotherapy for head and neck cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26(15 suppl). Abstract 6007.
- ³⁰⁶ Nasu S et al. C225 antiepidermal growth factor receptor antibody enhances tumor radiocurability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:474-477.
- ³⁰⁷ Bonner JA et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354:567-578.
- ³⁰⁸ Chung KY et al. Phase I trial of preoperative cetuximab with concurrent continuous infusion 5-fluorouracil and pelvic radiation in patients with local-regionally advanced rectal cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24(18 suppl). Abstract 3560.
- ³⁰⁹ Crane CH et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:824-830.
- ³¹⁰ Bengala C et al. Epidermal growth factor receptor gene copy number K-ras mutation and pathological response to preoperative cetuximab, 5FU and radiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2009; 20:469-474.
- ³¹¹ Kim KJ et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature* 1993; 362:841-844.
- ³¹² Nillauer B et al. Glioblastoma growth inhibited in vivo by a dominant-negative Flk-1 mutant. *Nature* 1994; 367:576-579.
- ³¹³ Duff SE et al. Vascular endothelial growth factor C and D and lymphangiogenesis in gastrointestinal tract malignancy. *Br J Cancer* 2003; 89:426-430.
- ³¹⁴ Kabbinavar F et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:60-65.
- ³¹⁵ Hurwitz H et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-2342.
- ³¹⁶ Saltz LB et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26:2013-2019.
- ³¹⁷ Kozin SV et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2-blocking antibody potentiates radiation-induced long-term control of human tumor xenografts. *Cancer Res* 2001; 61:39-44.
- ³¹⁸ Jain RK et al. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307:58-62.
- ³¹⁹ Willett CG et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. *J Clin Oncol* 2009; 27:3020-3026.

-
- ³²⁰ Ciardiello F et al. Antiangiogenic and antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor C225 monoclonal antibody in combination with vascular endothelial growth factor antisense oligonucleotide in human GEO colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2000; 6:3739-3747.
- ³²¹ American Cancer Society. Colorectal cancer Atlanta: American Cancer Society; 2009. Disponible en: <http://documents.cancer.org/107.00/107.00.pdf>.
- ³²² National Cancer Institute. Cáncer del colon: Tratamiento (PDQ®). Bethesda: National Cancer Institute; 2009.
- ³²³ Calvo FA et al. Intraoperative radiation therapy – First part: Rationale and techniques. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006; 59(2):106-115.
- ³²⁴ Calvo FA et al. RIO: Desarrollo metodológico y experiencia clínica inicial. *Oncología* 1997; 20(7):435-443.
- ³²⁵ Gunderson LL et al. Intraoperative irradiation: a pilot study combining external beam photons with “boost” dose intraoperative electrons. *Cancer* 1982; 49:2259-2266.
- ³²⁶ Nag S et al. Intraoperative irradiation with electron beam or high dose rate brachytherapy: methodological comparisons. In: Gunderson LL, Willet CG, Harrison LB, Calvo FA, editors. *Intraoperative irradiation. Techniques and results*. Totowa, NJ: Humana Press; 1999:111-130.
- ³²⁷ Okunieff P et al. Biology of large dose per fraction radiation therapy. In: Gunderson LL, Willet CG, Harrison LB, Calvo FA, editors. *Intraoperative irradiation. Techniques and results*. Totowa, NJ: Humana Press; 1999; 25-46.
- ³²⁸ Yeung JM et al. Intraoperative radiotherapy and colorectal cancer. *Minerva Chir* 2010; 65(2):161-171.
- ³²⁹ Mirnezami R et al. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. *Surg Oncol* 2013; 22(1):22-35.
- ³³⁰ Skandarajah AR et al. The role of intraoperative radiotherapy in solid tumours. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(3):735-744.
- ³³¹ Cantero -Muñoz P et al. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Lett* 2011; 306(2):121-133.
- ³³² Calvo FA et al. Neoadjuvant chemoradiation with or without presacral IOERT boost in rectal cancer. Local impact in long-term outcomes. *Experiencia clínica Gregorio Marañón*.
- ³³³ Mathis KL, Nelson H, Pemberton JH, Haddock MG, Gunderson LL. Unresectable colorectal cancer can be cured with multimodality therapy. *Ann Surg*. 2008; 248(4):592-598.
- ³³⁴ Gunderson LL et al. Locally advanced primary colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation +/- 5-FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:601–614.
- ³³⁵ Nakfoor BM et al. The impact of 5-fluorouracil and intraoperative electron beam radiation therapy on the outcome of patients with locally advanced primary rectal and rectosigmoid cancer. *Ann Surg* 1998; 228:194–200.

- ³³⁶ Mannaerts GH et al. Feasibility and first results of multimodality treatment, combining EBRT, extensive surgery, and IOERT in locally advanced primary rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(2):425-433.
- ³³⁷ Mannaerts GH et al. Comparison of intraoperative radiation therapy-containing multimodality treatment with historical treatment modalities for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:1749–1758.
- ³³⁸ Calvo FA et al. Intraoperative presacral electron boost following preoperative chemoradiation in T3-4Nx rectal cancer: initial local effects and clinical outcome analysis. *Radiother Oncol* 2002; 62(2):201-206.
- ³³⁹ Ratto C et al. Combined-modality therapy in locally advanced primary rectal cancer *Dis Colon Rectum* 2003; 46(1):59-67.
- ³⁴⁰ Sadahiro S et al. Preoperative radio/chemo-radiotherapy in combination with intraoperative radiotherapy for T3-4Nx rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30(7):750-758.
- ³⁴¹ Krempien R et al. Long-term results of intraoperative presacral electron boost radiotherapy (IOERT) in combination with total mesorectal excision (TME) and chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 66(4):1143-1151.
- ³⁴² Díaz-González JA et al. Prognostic factors for disease-free survival in patients with T3-4 or N+ rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy, surgery, and intraoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(4):1122-1128.
- ³⁴³ Kusters M et al. Patterns of local recurrence in locally advanced rectal cancer after intra-operative radiotherapy containing multimodality treatment. *Radiother Oncol* 2009; 92(2):221-225.
- ³⁴⁴ Hoffman JP et al. Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation, and management. *Semin Oncol* 1993; 20:506-519.
- ³⁴⁵ Lindel K et al. Intraoperative radiation therapy for locally advanced recurrent rectal or rectosigmoid cancer. *Radiother Oncol* 2001; 58:83–87.
- ³⁴⁶ Calvo FA et al. Prognostic impact of External – Beam Radiation Therapy in patients treated with and without extended surgery and Intraoperative Electrons for locally recurrent rectal cancer: Prospective analysis of a 15-year experience. Submitted for publication in *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013.
- ³⁴⁷ Suzuki K et al. Intraoperative irradiation after palliative surgery for locally recurrent rectal cancer. *Cancer*. 1995 Feb 15; 75(4):939-952.
- ³⁴⁸ Valentini V et al. Chemoradiation with or without intraoperative radiation therapy in patients with locally recurrent rectal carcinoma: prognostic factors and long term outcome. *Cancer* 1999; 86(12):2612-2624.
- ³⁴⁹ Alektiar KM et al. High-dose-rate intraoperative brachytherapy for recurrent colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:219–226.
- ³⁵⁰ Haddock MG et al. Intraoperative irradiation for locally recurrent colorectal cancer in previously irradiated patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 49(5):1267-1274.

-
- ³⁵¹ Haddock MG et al. Combined modality therapy including intraoperative electron irradiation for locally recurrent colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(1):143-150.
- ³⁵² Azinovic I et al. Long-term normal tissue effects of intraoperative electron radiation therapy (IOERT): late sequelae, tumor recurrence, and second malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:597-604.
- ³⁵³ Michalowski AS et al. The pathogenesis and conservative treatment of radiation injuries. *Neoplasia* 1995; 42(6):289-293.
- ³⁵⁴ Turesson I et al. The progression of late radiation effects in normal tissue and its impact dose-dependent relationship. *Radiother Oncol* 1998; 15(3):217.
- ³⁵⁵ Gillette EL et al. Late radiation injury to muscle and peripheral nerves. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1309-1318.
- ³⁵⁶ Hoeller U et al. Radiation-induced plexopathy and fibrosis. Is magnetic resonance imaging the adequate diagnosis tool? *Strahlenther Onkol* 2004; 180(10):650-654.
- ³⁵⁷ Johansson S et al. Dose response and latency for radiation-induced fibrosis, edema and neuropathy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(5):1207-1219.
- ³⁵⁸ Willet CG et al. Intraoperative radiation therapy. *Int J Clin Oncol* 2001; 6:209-214.
- ³⁵⁹ Hu KS et al. Results and complications of surgery combined with intraoperative radiation therapy for the treatment of locally advanced or recurrent cancers in the pelvis. *Semin Surg Oncol* 2000; 18:269-278.
- ³⁶⁰ Roeder F et al. Patterns of failure and local control after intraoperative electron boost radiotherapy to the presacral space in combination with total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(5):1381-1388.
- ³⁶¹ Samper PM et al. Toxicidad en tratamientos de abdomen y pelvis: tipo de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología* 2005; 28(2):35-41.
- ³⁶² Miller RC et al. Intraoperative electron-beam radiotherapy and ureteral obstruction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(3):792-798.
- ³⁶³ Valentini V et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol* 2009; 92(2):148-163.
- ³⁶⁴ Kienle P et al. Influence of intraoperative and postoperative radiotherapy on functional outcome in patients undergoing standard and deep anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49(5):557-567.
- ³⁶⁵ Kretzler A et al. Intraoperative radiotherapy of soft tissue sarcoma of the extremity. *Strahlenther Onkol* 2004; 180(6):365-370.
- ³⁶⁶ Le Péchoux C et al. Postoperative radiotherapy in the Management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: results with two different total dose, fractionation, and overall treatment time schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(4):879-886.
-

- ³⁶⁷ Eble MU et al. IORT for extremity sarcomas. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 31:146-150.
- ³⁶⁸ Mendes DG et al. Post-irradiation femoral neuropathy. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73(1):137-140.
- ³⁶⁹ Vasic L et al. Radiation-induced peripheral neuropathies: etiopathogenesis, risk factors, differential diagnostics, symptoms and treatment. *Arch Oncol* 2007; 15(3-4):81-84.
- ³⁷⁰ Azinovic I et al. Long-term normal tissue effects of intraoperative electron radiation therapy (IOERT): Late sequelae, tumor recurrence, and second malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(2):597-604.
- ³⁷¹ Barnes M et al. Tumor induction following intraoperative radiotherapy: Late results of the National Cancer Institute canine trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:651-660.
- ³⁷² Johnstone PA et al. Tumors in dogs exposed to experimental intraoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34:853-857.
- ³⁷³ Pascau J et al. An innovative tool for intraoperative electron beam radiotherapy simulation and planning: Description and Initial Evaluation by Radiation Oncologists. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(2):e287-e295.
- ³⁷⁴ Pascau J et al. Intraoperative Imaging in IOERT Sarcoma Treatment: Initial Experience in two Clinical Cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(2):S90.
- ³⁷⁵ Tarjuelo J et al. In-Vivo Dosimetry Programme in Electron Intraoperative Radiation Therapy. Oral communication. 7th International Conference of ISORT 2012.
- ³⁷⁶ Wolmark N et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:388-396.
- ³⁷⁷ Kusters M et al. Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases. *Annals of Oncology* 2010; 21:1279-1284.
- ³⁷⁸ Fakih M et al. Treating rectal cancer: key issues reconsidered. *Oncology* 2008; 22:1444-1446.
- ³⁷⁹ Minsky BD et al. Multidisciplinary management of resectable rectal cancer. New developments and controversies. *Oncology* 2008; 22:1430-1437.
- ³⁸⁰ André T et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2343-2351.
- ³⁸¹ Kuebler JP et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25:2198-2204.
- ³⁸² Biagi JJ et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305:2335-2342.

-
- ³⁸³ Des Guetz G et al. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46:1049-1055.
- ³⁸⁴ Crane CH et al. Response to preoperative chemoradiation increases the use of sphincter-preserving surgery in patients with locally advanced low rectal carcinoma. *Cancer* 2003; 97:517-524.
- ³⁸⁵ Janjan NA et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24:107-112.
- ³⁸⁶ Mohhiuddin M et al. Prognostic significance of postchemoradiation stage following preoperative chemotherapy and radiation for advanced/recurrent rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:1075-1080.
- ³⁸⁷ Nagtegaal ID et al. Combinations of tumor and treatment parameters are more discriminative for prognosis than the present TNM system in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:1647-1650.
- ³⁸⁸ Quirke P et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009; 373:821-828.
- ³⁸⁹ Smith FM et al. Pathological and molecular predictors of the response of rectal cancer to neoadjuvant radiochemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:55-64.
- ³⁹⁰ Tannapfel A et al. Apoptosis, proliferation, bax, bcl-2 and p53 status prior to and after preoperative radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:585-591.
- ³⁹¹ Díez M et al. Preoperatively irradiated rectal carcinoma: Analysis of the histopathologic response and predictive value of proliferating cell nuclear antigen immunostaining. *Oncology* 2003; 64:213-219.
- ³⁹² Bouzourene H et al. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. *Cancer* 2002; 94(4):1121-1130.
- ³⁹³ Berger C et al. Preoperative radiotherapy (RT) for rectal cancer: predictive factors of tumor downstaging and residual tumor cell density (RTCD): prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:619-627.
- ³⁹⁴ Das P et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007; 109:1750-1755.
- ³⁹⁵ Silverfein EJ et al. Long-term survival and recurrence outcomes following surgery for distal rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2863-2869.
- ³⁹⁶ Smith KD et al. Clinical significance of acellular mucin in rectal adenocarcinoma patients with a pathologic complete response to preoperative chemoradiation. *Ann Surg Oncol* 2010; 251:261-264.
- ³⁹⁷ Capirci C et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: Long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:99-107.
- ³⁹⁸ García-Aguilar J et al. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:298-304.
-

- ³⁹⁹ Guillem JG et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005; 241:839-836.
- ⁴⁰⁰ Chang GJ et al. Lymph node status after neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer is a biologic predictor of outcome. *Cancer* 2009; 115:5432-5440.
- ⁴⁰¹ Maas M et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: A pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11:835-844.
- ⁴⁰² Park IA et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(15):1770-1776.
- ⁴⁰³ Dworak O et al. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12:19-23.
- ⁴⁰⁴ Dhadda AS et al. Prognostic importance of Mandard tumor regression grade following pre-operative chemo/radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47(8):1138-1145.
- ⁴⁰⁵ Suarez J et al. Pathologic response assessed by Mandard grade is better prognostic factor than down staging for disease-free survival after preoperative radiochemotherapy for advanced rectal cancer. *Colorectal Dis* 2008; 10(6):563-568.
- ⁴⁰⁶ Vecchio FM et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(3):752-760.
- ⁴⁰⁷ Beddy D et al. A simplified tumor regression grade correlates with survival in locally advanced rectal carcinoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:3471-3477.
- ⁴⁰⁸ Ryan R et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Hepathology* 2005; 47:141-146.
- ⁴⁰⁹ Wheeler JM et al. Preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: correlation with rectal cancer regression grade. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:2025-2031.
- ⁴¹⁰ Mandard AM et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994; 73(11):2680-2686.
- ⁴¹¹ Schneider PM et al. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. *Ann Surg* 2005; 242:684-692.
- ⁴¹² Japanese Society for Cancer of Colon and Rectum. Japanese Classification of Colorectal Carcinoma. 2nd English ed. Tokyo: Kanehara & Co. Ltd; 2009.
- ⁴¹³ Nagtegaal ID et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimetre but two millimetres is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:350-357.
- ⁴¹⁴ Ghouti L et al. Surgical treatment of recurrent locoregional rectal cancer. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31(1):55-67.

-
- ⁴¹⁵ Moriya Y et al. Treatment strategy for locally recurrent rectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36(3):127-131.
- ⁴¹⁶ Wiig JN et al. Preoperative irradiation and surgery for recurrent rectal cancer. Will intraoperative radiotherapy (IORT) be of additional benefit? A prospective study. *Radiother Oncol* 2002; 62:207-213.
- ⁴¹⁷ Dressen RC et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(7):1937-1947.
- ⁴¹⁸ Glimelius B et al. Recurrent rectal cancer. The pre-irradiated primary tumour: can more radiotherapy be given? *Colorectal Dis* 2003; 5(5):501-503.
- ⁴¹⁹ Delinger CS et al. The challenges of colorectal cancer survivorship. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7:883-893.
- ⁴²⁰ Pietra N et al. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomised study. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:1127-1133.
- ⁴²¹ Rodriguez-Moranta F et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2006; 24:386-393.
- ⁴²² Secco GB et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28:418-423.
- ⁴²³ Desch CE et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005; 23:8512-8519.
- ⁴²⁴ Jeffery M et al. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
- ⁴²⁵ Renehan AG et al. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324:813-813.
- ⁴²⁶ Guyot F et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16:756-761.
- ⁴²⁷ Van Cutsem EJ et al. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of colon cancer. *Ann Oncol* 2005; 16 Suppl 1:16-17.
- ⁴²⁸ Anthony T et al. Practice parameters for the surveillance and follow-up of patients with colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(6):807-817.
- ⁴²⁹ Desch CE et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005; 23(33):8512-8519.
- ⁴³⁰ Nuytens JJ et al. The variability of the clinical target volume for rectal cancer due to internal organ motion during adjuvant treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(2):497-503.
- ⁴³¹ (NCI), N. C. I. and C. T. E. P. (CTEP) (2006) Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE).
-

- ⁴³² Chau I et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(4):668-74.
- ⁴³³ Aschele C et al. A phase I-II study of weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil continuous infusion and preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(7):1140-1146.
- ⁴³⁴ Grann A et al. Preoperative combined modality therapy for clinically resectable uT3 rectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(4):987-995.
- ⁴³⁵ Janjan NA et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(5):1027-1038.
- ⁴³⁶ Boulis-Wassif S et al. Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery. Trial of the European Organization on Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Cancer* 1984; 53(9):1811-1818.
- ⁴³⁷ Tjandra JJ et al. Phase II clinical trial of preoperative combined chemoradiation for T3 and T4 resectable rectal cancer: preliminary results. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(8):1113-1122.
- ⁴³⁸ Janjan NA et al. Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1999; 51(2):153-160.
- ⁴³⁹ Ngan SY et al. Early toxicity from preoperative radiotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil for resectable adenocarcinoma of the rectum: a Phase II trial for the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(4):883-887.
- ⁴⁴⁰ Carau B et al. Neoadjuvant radiochemotherapy treatment in locally advanced rectal adenocarcinoma. *Tumori* 2003; 89(4 Suppl):7-8.
- ⁴⁴¹ Hartley A et al. Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *Br J Radiol* 2005; 78(934):934-938.
- ⁴⁴² Sanghera P et al. Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; 20(2):176-183.
- ⁴⁴³ Rödel C et al. Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(16):3098-3104.
- ⁴⁴⁴ Aschele C et al. Addition of weekly oxaliplatin to standard preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(5):602-603.
- ⁴⁴⁵ Kim JC et al. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(2):346-353.

-
- ⁴⁴⁶ Calvo FA et al. Improved incidence of pT0 downstaged surgical specimens in locally advanced rectal cancer (LARC) treated with induction oxaliplatin plus 5-fluorouracil and preoperative chemoradiation. *Ann Oncol* 2006; 17(7):1103-1110.
- ⁴⁴⁷ Rutten H et al. Capecitabine, oxaliplatin, radiotherapy, and excision (CORE) in patients with MRI-defined locally advanced rectal adenocarcinoma: Results of an international multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2006; 24(suppl; abstr 3528):153s.
- ⁴⁴⁸ Dunst J et al. Neoadjuvant capecitabine combined with standard radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: mature results of a phase II trial. *Strahlenther Onkol* 2008; 184(9):450-456.
- ⁴⁴⁹ Wang LW et al. Pre-operative chemoradiotherapy with oral tegafur-uracil and leucovorin for rectal cancer. *J Surg Oncol* 2005; 89(4):256-263.
- ⁴⁵⁰ Valentini V et al. Ten years of preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation in three consecutive studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(2):371-383.
- ⁴⁵¹ Klautke G et al. Intensified concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and irinotecan as neoadjuvant treatment in patients with locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 2005; 92(7):1215-1220.
- ⁴⁵² Chan AK et al. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(3):665-677.
- ⁴⁵³ Avallone A et al. Biweekly oxaliplatin, raltitrexed, 5-fluorouracil and folinic acid combination chemotherapy during preoperative radiation therapy for locally advanced rectal cancer: a phase I-II study. *Br J Cancer* 2006; 94(12):1809-1815.
- ⁴⁵⁴ Sebag-Montefiore D et al. Three-year survival results of CORE (Capecitabine, Oxaliplatin, Radiotherapy, and Excision) study after postoperative chemotherapy in patients with locally advanced rectal adenocarcinoma. In *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium [abstract 447]*. 2009.
- ⁴⁵⁵ Carraro S et al. Radiochemotherapy with short daily infusion of low-dose oxaliplatin, leucovorin, and 5-FU in T3-T4 unresectable rectal cancer: a phase II IATGI study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002; 54(2):397-402.
- ⁴⁵⁶ Gambacorta MA et al. Chemoradiation with raltitrexed and oxaliplatin in preoperative treatment of stage II-III resectable rectal cancer: Phase I and II studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(1):139-148.
- ⁴⁵⁷ Gérard JP et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(36):4558-4565.
- ⁴⁵⁸ Rödel C et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer. Initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012, 13(7):679-687.
- ⁴⁵⁹ Rich TA et al. Four decades of continuing innovation with fluorouracil: current and future approaches to fluorouracil chemoradiation therapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:2214-2232.
-

- ⁴⁶⁰ Hofheinz RD et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; published online April 13.
- ⁴⁶¹ Bosset JF et al. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group. *Eur J Cancer* 2004; 40(2):219-224.
- ⁴⁶² Glynne-Jones R et al. A phase I dose escalation study of continuous oral capecitabine in combination with oxaliplatin and pelvic radiation (XELOX-RT) in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2006; 17(1):50-56.
- ⁴⁶³ Hospers GA et al. Preoperative chemoradiotherapy with capecitabine and oxaliplatin in locally advanced rectal cancer. A phase I-II multicenter study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(10):2773-2779.
- ⁴⁶⁴ Grothey A et al. Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5:S38-S46.
- ⁴⁶⁵ Hyams DM et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997, 40(2):131-139.
- ⁴⁶⁶ Rouanet P et al. Conservative surgery for low rectal carcinoma after high dose radiation. Functional and oncologic results. *Ann Surg* 1995; 221(1):67-73.
- ⁴⁶⁷ Kuvshinov B et al. Distal margin requirements after preoperative chemoradiotherapy for distal rectal carcinomas: are < or = 1 cm distal margins sufficient? *Ann Surg Oncol* 2001; 8(2):163-169.
- ⁴⁶⁸ Valentini V et al. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40(5):1067-1075.
- ⁴⁶⁹ Weiser MR et al. Sphincter preservation in low rectal cancer is facilitated by preoperative chemoradiation and intersphincteric dissection. *Ann Surg* 2009; 249(2):236-242.
- ⁴⁷⁰ Calvo FA et al. Post-neoadjuvant anastomotic recurrence: downsizing, downstaging and distal margin distance correlations. *Dis Colon Rectum* (submitted for publication 2013).
- ⁴⁷¹ Liersch T et al. Lymph node status and TS gene expression are prognostic markers in stage II/III rectal cancer after neoadjuvant fluorouracil-based chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24(25):4062-4068.
- ⁴⁷² Fietkau R et al. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49(9):1284-1292.
- ⁴⁷³ Kim DW et al. Preoperative chemo-radiotherapy improves the sphincter preservation rate in patients with rectal cancer located within 3 cm of the anal verge. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:162-167.
- ⁴⁷⁴ Habr-Gama A et al. Preoperative chemoradiation therapy for low rectal cancer. Impact on downstaging and sphincter-saving operations. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:1703-1707.

-
- ⁴⁷⁵ Frykholm GJ et al. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: Final treatment results of a randomized trial and evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:564-572.
- ⁴⁷⁶ Perez RO et al. Lymph node micrometastasis in stage II distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20:434-439.
- ⁴⁷⁷ Nagtegaal ID et al. Short-term preoperative radiotherapy interferes with the determination of pathological parameters in rectal cancer. *J Pathol* 2002; 197:20-27.
- ⁴⁷⁸ Dolinsky CM et al. Effect of time interval between surgery and preoperative chemoradiotherapy with 5-FU or 5-FU/Oxaliplatin for rectal cancer. *Abstract ASTRO* 47th.
- ⁴⁷⁹ Gouillat C et al. Treatment of low rectal cancer by conservative rectal resection after preoperative irradiation: long term results and prospective study. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23(89):817-823.
- ⁴⁸⁰ Pahlman L et al. Pre or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. *Ann Surg* 1990; 211:187-195.
- ⁴⁸¹ Izar F et al. Pre-operative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. *World J Surg* 1992; 16:106-112.
- ⁴⁸² Gérard A et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer: Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment (EORTC). *Ann Surg* 1988; 208:606-614.
- ⁴⁸³ Holm T et al. Postoperative mortality in rectal cancer treated with or without radiotherapy. Causes and risk factors. *Br J Surg* 1996;83:964-968.
- ⁴⁸⁴ Withers HR et al. Where next with preoperative radiation therapy for rectal cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:597-602.
- ⁴⁸⁵ Supiot S et al. Negative influence of delayed surgery on survival after preoperative radiotherapy in rectal cancer. *Am J Surg* 2006; 192:873-877.
-

BIBLIOGRAFIA ANEXO

- ⁴⁸⁶ Seiwert TY et al. The concurrent chemo-radiation paradigm-general principles. *Nat Clin Pract Oncol* 4(2):86-100.
- ⁴⁸⁷ Katz D et al. On the path to seeking novel radiosensitizers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(4):988-996.
- ⁴⁸⁸ Begg AC et al. Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(4):239-253.
- ⁴⁸⁹ Steel GG et al. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5(1):85-91.
- ⁴⁹⁰ Grade M et al. The molecular basis of chemoradiosensitivity in rectal cancer: implications for personalized therapies. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397(4):543-555.
-

- ⁴⁹¹ Ghadimi BM et al. Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(9):1826-1838.
- ⁴⁹² Liersch T et al. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: correlation of a gene expression-based response signature with recurrence. *Cancer Genet Cytogenet* 2009; 66(7):57-65.
- ⁴⁹³ Watanabe T et al. Prediction of sensitivity of rectal cancer in response to preoperative radiotherapy by DNA microarray analysis of gene expression profiles. *Cancer Res* 2006; 66(7):3370-3374.
- ⁴⁹⁴ Kim IJ et al. Microarray gene expression profiling for predicting complete response to preoperative chemoradiotherapy in patients with advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(9):1342-1353.
- ⁴⁹⁵ Rimkus C et al. Microarray-based prediction of tumor response to neoadjuvant chemoradiotherapy of patients with locally advanced rectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(1):53-61.
- ⁴⁹⁶ Becker K et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003; 98:1521-1530.
- ⁴⁹⁷ Brettingham-Moore KH. Pretreatment transcriptional profiling for predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17(9):3039-3047.
- ⁴⁹⁸ Casado E et al. A combined strategy of SAGE and quantitative PCR provides a 13-gene signature that predicts preoperative chemoradiotherapy response and outcome in rectal cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17(12):4145-4154.
- ⁴⁹⁹ Akiyoshi T et al. Predicting the response to preoperative radiation or chemoradiation by a microarray analysis of the gene expression profiles in rectal cancer. *Surg Today* 2012; 42:713-719
- ⁵⁰⁰ Johannes M et al. Integration of pathway knowledge into a reweighted recursive feature elimination approach for risk stratification of cancer patients. *Bioinformatics* 2010; 26(17):2136-2144.
- ⁵⁰¹ Porzelius C et al. Leveraging external knowledge on molecular interactions in classification methods for risk prediction of patients. *Biom J* 2011; 53(2):190-201.
- ⁵⁰² Brettingham-Moore KH et al. Using gene expression profiling to predict response and prognosis in gastrointestinal cancers-the promise and the perils. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:1484-1491.
- ⁵⁰³ Eschrich S et al. Systems biology modelling of the radiation sensitivity network: a biomarker discovery platform. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(2):497-505.
- ⁵⁰⁴ Eschrich S et al. A gene expression model of intrinsic tumor radiosensitivity: prediction of response and prognosis after chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(2):489-496.
- ⁵⁰⁵ Ojima E et al. Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal cancer to preoperative radiotherapy. *J Gastroenterol* 2007; 42:730-736.
- ⁵⁰⁶ Spitzner M et al. A gene expression signature for chemoradio-sensitivity of colorectal cancer cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(4):1184-1192.

-
- ⁵⁰⁷ Albertson DG et al. Chromosome aberrations in solid tumours. *Nat Genet* 2003; 34(4):369-376.
- ⁵⁰⁸ Grade M et al. Molecular cytogenetics: genomic imbalances in colorectal cancer and their clinical impact. *Cancer Res* 2006; 66(1):276-282.
- ⁵⁰⁹ Grade M et al. Chromosomal copy number changes of locally advanced rectal cancers treated with preoperative chemoradiotherapy. *Cancer Genet Cytogenet* 2009; 193(1):19-28.
- ⁵¹⁰ Chen Z et al. Chromosomal copy number alterations are associated with tumor response to chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2011; 50(9):689-699.
- ⁵¹¹ Malumbres M et al. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(6):459-465.
- ⁵¹² Pylayeva-Gupta Y et al. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(11):761-774.
- ⁵¹³ Markowitz SD et al. Molecular origins of cancer: molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(25):2449-2460.
- ⁵¹⁴ McKenna WG et al. The role of H-ras oncogene in radiation resistance and metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18(4):849-859.
- ⁵¹⁵ Miller AC et al. Increased radioresistance of EJras-transformed human osteosarcoma cells and its modulation by lovastatin, an inhibitor of p21ras isoprenylation. *Int J Cancer* 1993; 53(2):302-307.
- ⁵¹⁶ Bernhard EJ et al. Inhibiting Ras prenylation increases the radiosensitivity of human tumor cell lines with activating mutations of ras oncogenes. *Cancer Res* 1998; 58(8):1754-1761.
- ⁵¹⁷ Gupta AK et al. The ras radiation resistance pathway. *Cancer Res* 2001; 61(10):4278-4282.
- ⁵¹⁸ Luna-Pérez P et al. Specific c-k-ras gene mutations as a tumor response marker in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(10):727-731.
- ⁵¹⁹ Ondrejka SL et al. Does neoadjuvant therapy alter KRAS and/or MSI results in rectal adenocarcinoma testing? *Am J Surg Pathol* 2011; 35(9):1327-1330.
- ⁵²⁰ Zauber NP et al. Molecular genetic changes associated with colorectal carcinogenesis are not prognostic for tumor regression following preoperative chemoradiation of rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(2):472-476.
- ⁵²¹ Gaedcke J et al. KRAS and BRAF mutations in patients with rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2010; 94(1):76-81.
- ⁵²² Garcia-Aguilar J et al. Identification of a biomarker profile associated with resistance to neoadjuvant chemoradiation therapy in rectal cancer. *Ann Surg* 2011; 254(3):486-492.
- ⁵²³ Guerrero S et al. K-ras codon 12 mutation induces higher level of resistance to apoptosis and predisposition to anchorage-independent growth than codon 13 mutation or proto-oncogene overexpression. *Cancer Res* 2000; 60(23):6750-6756.
-

- ⁵²⁴ Bazan V et al. Specific codon 13 k-ras mutations are predictive of clinical outcome in colorectal cancer patients, whereas codon 12 k-ras mutations are associated with mucinous histotype. *Ann Oncol* 2005; 13(9):1438-1446.
- ⁵²⁵ De Roock W et al. Association of KRAS G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010; 304(16):1812-1820.
- ⁵²⁶ Manolio TA et al. A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *J Clin Invest* 2008; 118(5):1590-1605.
- ⁵²⁷ Tomlinson I et al. A genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus on chromosome 8q24. *Nat Genet* 2007; 39(8):984-988.
- ⁵²⁸ Zanke BW et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on chromosome 8q24. *Nat Genet* 2007; 39(8):989-994.
- ⁵²⁹ Haiman CA et al. A common genetic risk factor for colorectal and prostate cancer. *Nat Genet* 2007; 39(8):954-956.
- ⁵³⁰ Barnett GC et al. Independent validation of genes and polymorphisms reported to be associated with radiation toxicity: a prospective analysis study. *Lancet Oncol* 2012; 13(1):65-77.
- ⁵³¹ Peters GJ et al. Induction of thymidylate synthase as a 5-fluorouracil resistance mechanism. *Biochim et Biophys Acta* 2002; 1587:194-205.
- ⁵³² Cascinu S et al. Thymidylate synthase protein expression in advanced colon cancer: correlation with the site of metastasis and the clinical response to leucovorin-modulated bolus 5-fluorouracil. *Clinical Cancer Research* 1999; 5:1996-1999.
- ⁵³³ Edler D et al. Thymidylate synthase expression: an independent prognostic factor for local recurrence, distant metastasis, disease-free and overall survival in rectal cancer. *Clinical Cancer Research* 2000; 6:1378-1384.
- ⁵³⁴ Edler D et al. Immunohistochemical detected thymidylate synthase in colorectal cancer: an independent prognostic factor of survival. *Clinical Cancer Research* 2000; 6:488-492.
- ⁵³⁵ Aschele C et al. Thymidylate synthase expression as a predictor of clinical response to fluoropyrimidine-based chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2002; 28:27-47.
- ⁵³⁶ Conradi LC et al. Thymidylate synthase as a prognostic biomarker for locally advanced rectal cancer after multimodal treatment. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(9):2442-2452.
- ⁵³⁷ Terrazzino S et al. A haplotype of the methylenetetrahydrofolate reductase gene predicts poor tumor response in rectal cancer patients receiving preoperative chemoradiation. *Pharmacogenet Genomic* 2006; 16(11):817-824.
- ⁵³⁸ Spindler KL et al. Germline polymorphism may act as predictors of response to preoperative chemoradiation in locally advanced T3 rectal tumours. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(9):1363-1369.
- ⁵³⁹ Stoehlmacher J et al. Thymidylate synthase genotypes and tumor regression in stage II/III rectal cancer patients after neoadjuvant fluorouracil-based chemoradiation. *Cancer Lett* 2008; 272(2):221-225.

-
- ⁵⁴⁰ Paradiso A et al. Thymidylate synthase and p53 primary tumor expression as predictive factors for advanced colorectal cancer patients. *British J Cancer* 2000; 82:560-567.
- ⁵⁴¹ Salonga D et al. Colorectal tumours responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, and thymidine phosphorylase. *Clin Cancer Res* 2000; 6:1322-1327.
- ⁵⁴² Lenz HJ et al. p53 and thymidylate synthase expression in untreated stage II colon cancer: Associations with recurrence, survival, and site. *Clin Cancer Res* 1998; 4:1227-1234.
- ⁵⁴³ Pullarkat ST et al. Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J* 2001; 1:65-70.
- ⁵⁴⁴ Mandola MV et al. A 6bp polymorphism in the thymidylate synthase gene causes message instability and is associated with decreased intratumoral TS mRNA levels. *Pharmacogenetics* 2004; 14:319-327.
- ⁵⁴⁵ Mandola MV et al. A novel single nucleotide polymorphism within the 5'tandem repeat polymorphism of the thymidylate synthase gene abolishes USF-1 binding and alters transcriptional activity. *Cancer Res* 2003; 63:2898-2904.
- ⁵⁴⁶ Marcuello E et al. Single nucleotide polymorphism in the 5'tandem repeat sequences of thymidylate synthase gene predicts for response to fluorouracil-based chemotherapy in advanced colorectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 112:733-737.
- ⁵⁴⁷ Villafranca E et al. Polymorphisms of the repeated sequences in the enhancer region of thymidylate sintetase gene promoter may predict dowstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(6):1779-1786.
- ⁵⁴⁸ Kuremsky J et al. Biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2009; 74(3):673-688.
- ⁵⁴⁹ Saw RP et al. p53, deleted in colorectal cancer gene, and thymidylate synthase as predictors of histopathologic response and survival in low, locally advanced rectal cancer treated with preoperative adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:192-202.
- ⁵⁵⁰ Jakob C et al. Predictive value of ki67 and p53 in locally advanced rectal cancer: Correlation with thymidylate synthase and histopathological tumor regression after neoadjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy. *World J Gastroenterol* 2008; 14:1060-1066.
- ⁵⁵¹ Okonkwo A et al. Molecular markers and prediction of response to chemoradiation in rectal cancer. *Oncol Rep* 2001; 8:497-500.
- ⁵⁵² Unger KR et al. Preoperative chemoradiation for rectal cancer using capecitabine and celecoxib correlated with posttreatment assessment of thymidylate synthase and thymidine phosphorylase expression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 1; 80(5):1377-1382.
- ⁵⁵³ Jakob C et al. Immunohistochemical analysis of thymidylate sinthase, thymidine phosphorylase, and dihydropyrimidine dehydrogenase in rectal cancer (cUICC II/III): correlation with histopathologic tumor regression after 5-fluorouracil-based long-term neoadjuvant chemoradiotherapy. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(10):1304-1309.
-

- ⁵⁵⁴ Leichman CG et al. Quantitation of intratumoral thymidylate synthase expression predicts for disseminated colorectal cancer response and resistance to protracted-infusion fluorouracil and weekly leucovorin. *J Clin Oncol* 1997; 15(10):3223-3229.
- ⁵⁵⁵ Metzger R et al. High basal gene expression of thymidine phosphorylase (platelet-derived endothelial cell growth factor) in colorectal tumor is associated with nonresponse to 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res* 1998; 4(10):2371-2376.
- ⁵⁵⁶ Jakob C et al. Thymidylate synthase, thymidine phosphorylase, dihydropyrimidine dehydrogenase expression, and histological tumor regression after 5-FU-based neo-adjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer. *J Pathol* 2004; 204(5):562-568.
- ⁵⁵⁷ Negri FV et al. Biological predictive factors in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy or radiochemotherapy. *Br J Cancer* 2008; 98:143-147.
- ⁵⁵⁸ Akimoto T et al. Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of mucine carcinomas. *Clin Cancer Res* 1990; 5:2884-2890.
- ⁵⁵⁹ Liang K et al. The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:246-254.
- ⁵⁶⁰ Goldstein NS et al. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV colon adenocarcinoma: Implications for a standardized scoring system. *Cancer* 2001; 92:1331-1346.
- ⁵⁶¹ Spindler KL et al. Prediction of response to chemoradiation in rectal cancer by a gene polymorphism in the epidermal growth factor receptor promoter region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:500-504.
- ⁵⁶² Schirmer et al. Acute toxicity of radiochemotherapy in rectal cancer patients: a risk particularly for carriers of the TGF β 1 pro25 variant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(1):149-157.
- ⁵⁶³ Cheung HP et al. A large-scale candidate gene approach identifies SNPs in SOD2 and IL13 as predictive markers of response to preoperative chemoradiation in rectal cancer. *The Pharmacogenomics Journal* 2011; 11:437-443.
- ⁵⁶⁴ Oberley LW et al. Mechanism of the tumor suppressive effect of MnSOD overexpression. *Biomed Pharmacother* 2005; 59:143-148.
- ⁵⁶⁵ Wang CY et al. TNF-and cancer therapy-induced apoptosis: potentiation by inhibition of NF-KB. *Science* 1996; 274:784-787.
- ⁵⁶⁶ Criswell T et al. Transcription factors activated in mammalian cells after clinically relevant doses of ionizing radiation. *Oncogene* 2003; 22:5813-5827.
- ⁵⁶⁷ Ulrich CM et al. Cancer pharmacogenetics: polymorphisms, pathways and beyond. *Nat Rev Cancer* 2003; 3:912-920.
- ⁵⁶⁸ O'Connell MJ et al. Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patient with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. *J Clin Oncol* 2010; 28:3937-3944.

-
- ⁵⁶⁹ Gray RG et al. Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:4611-4619.
- ⁵⁷⁰ Glas AM et al. Development and validation of a robust prognostic and predictive signature for colorectal cancer (CRC) patients. *ASCO Meet Abstract* 2009; 27:4036.
- ⁵⁷¹ Valentini V et al. Normograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European Randomized Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2011; 29(23):3163-3172.
- ⁵⁷² Weiser MR et al. Individualized prediction of colon cancer recurrence using a normogram. *J Clin Oncol* 2008; 26:380-385.
- ⁵⁷³ Kattan MW et al. A normogram for predicting disease-specific survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 2008; 247:282-287.
- ⁵⁷⁴ Massacesi C et al. A clinical normogram for predicting long-term survival in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36:2044-2052.
- ⁵⁷⁵ Dekker JW et al. Metastatic lymph node ratio in stage III rectal cancer; prognostic significance in addition to the 7th edition of the TNM classification. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36:1180-1186.
- ⁵⁷⁶ Scholzen T et al. The ki-67 protein: From the know and the unknown. *J Cell Physiol* 2000; 182:311-322.
- ⁵⁷⁷ Brown DC et al. The immaculate deception? *Histopathology* 2002; 40:2-11.
- ⁵⁷⁸ Kim NK et al. p53, BCL-2, and ki-67 expression according to tumor response after concurrent chemoradiotherapy for advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:418-424.
- ⁵⁷⁹ Rödel C et al. Apoptosis as a cellular predictor for histopathologic response to neoadjuvant radiochemotherapy in patients with rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:294-303.
- ⁵⁸⁰ Kerr JFR et al. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26:239-257.
- ⁵⁸¹ Clavero A et al. Apoptosis en el folículo ovárico humano. Mendoza N editors. *Avances en endocrinología ginecológica*. 1ª ed. Granada 2001; p 31-46.
- ⁵⁸² Vaux DL et al. Toward an understanding of the molecular mechanism of physiological cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:786-789.
- ⁵⁸³ Parone PA et al. Mitochondria: regulating the inevitable. *Biochimie* 2002; 84:105-111.
- ⁵⁸⁴ Walton MI et al. Constitutive expression of human bcl-2 modulates nitrogen mustard and camptothecin induced apoptosis. *Cancer Res* 1993; 53:1853-1861.

- ⁵⁸⁵ Miyashita T et al. bcl-2 gene transfer increases relative resistance of S49.1 and WEH17.2 lymphoid cells to cell death and DNA fragmentation induced by glucocorticoids and multiple chemotherapeutic drugs. *Cancer Res* 1992; 52:5407-5411.
- ⁵⁸⁶ Fukunaga-Johnson N et al Bcl-2 protects murine erytroleukemia cells from p53-dependent and-independent radiation-induced cell death. *Carcinogenesis* 1995; 16:1761-1767.
- ⁵⁸⁷ Korsmeyer SJ et al. Regulators of cell death. *Trends Genet* 1995; 11:101-105.
- ⁵⁸⁸ Kugu K et al. Analysis of apoptosis and expression of bcl-2 gene family members in the human and baboon ovary. *Cell Death Differ* 1998; 5(1):67-76.
- ⁵⁸⁹ Yamaguchi H et al. Bax plays a pivotal role in thapsigargin-induced apoptosis of human colon cancer HCT116 cells by controlling Smac/Diablo and Omi/HtrA2 release from mitochondria. *Cancer Res* 2003; 63:1483-1489.
- ⁵⁹⁰ Wagener C et al. Induction of the death-promoting gene bax-alpha sensitizes cultured breast-cancer cells to drug-induced apoptosis. *Int J Cancer* 1996; 67:138-141.
- ⁵⁹¹ Zhang L et al. Role of BAX in the apoptotic response to anticancer agents. *Science* 2000; 290:89-992.
- ⁵⁹² Yang E et al. Bad, a heterodimeric partner for bcl-xl and bcl-2, displaces bax and promotes cell death. *Cell* 1995; 80:285-291.
- ⁵⁹³ Nehls O et al. Low BAX protein expression correlates with disease recurrence in preoperatively irradiated rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:85-91.
- ⁵⁹⁴ Fucini C et al. Apoptotic proteins as prognostic markers and indicators of radiochemosensitivity in stage II/III rectal cancers. *Colorectal Disease* 2011; 14(2):64-71.
- ⁵⁹⁵ Chang HJ et al. Bax, a predictive marker for therapeutic response to preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal carcinoma. *Human Pathol* 2005; 36:364-371.
- ⁵⁹⁶ Nasierowska-Guttmejer A et al. The comparison of immunohistochemical proliferation and apoptosis markers in rectal carcinoma treated surgically or by preoperative radiochemotherapy. *Pol J Pathol* 2001; 52:53-61.
- ⁵⁹⁷ Schelwies K et al. Analysis of p53/BAX in primary colorectal carcinoma: low Bax protein expression is a negative prognostic factor in UICC stage III tumours. *Int J Cancer* 2002; 99:589-596.
- ⁵⁹⁸ Boise LH et al. bcl-x, a bcl-2-related gene that functions as a dominant regulator of apoptotic cell death. *Cell* 1993; 74:597-608.
- ⁵⁹⁹ Schott AF et al. Bcl-XL protects cancer cells from p53-mediated apoptosis. *Oncogene* 1995; 11:1389-1394.
- ⁶⁰⁰ Elledge RM et al. Prognostic and predictive value of p53 and p21 in breast cancer. *Breast Cancer Research and treatment* 1998; 52:79-98.
- ⁶⁰¹ Levine AJ. P53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997; 88:323-331.

-
- ⁶⁰² Kuerbitz SJ et al. Wild-type p53 is a cell cycle checkpoint determinant following irradiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:7491-7495.
- ⁶⁰³ Lowe SW et al. p53-dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell* 1993; 74:957-967.
- ⁶⁰⁴ Rau B et al. Dynamic expression profile of p21 WAF1/CIP1 and ki67 predicts survival in rectal carcinoma treated with preoperative radiochemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21:3391-3401.
- ⁶⁰⁵ Bertolini F et al. Prognostic and predictive value of baseline and posttreatment molecular marker expression in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:1455-1461.
- ⁶⁰⁶ Terzi C et al. Survivin, p53, and ki67 as predictors of histopathological response in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23:37-45.
- ⁶⁰⁷ Scott N et al. A histopathological assessment of the response of rectal adenocarcinoma to combination chemo-radiotherapy: Relationship to apoptotic activity, p53 and bcl-2 expression. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24:169-173.
- ⁶⁰⁸ Elsaleh H et al. Can p53 alterations be used to predict tumour response to pre-operative chemo-radiotherapy in locally advanced rectal cancer? *Radiother Oncol* 2000; 56:239-244.
- ⁶⁰⁹ Charara M et al. Microsatellite status and cell cycle associated markers in rectal cancer patients undergoing a combined regimen of 5-FU and CPT-11 chemotherapy and radiotherapy. *Anticancer Res* 2004; 24:3161-3167.
- ⁶¹⁰ Reerink O et al. Molecular prognostic factors in locally irresectable rectal cancer treated preoperatively by chemo-radiotherapy. *Anticancer Res* 2004; 24:1217-1221.
- ⁶¹¹ Kudrimoti M et al. Genetic markers predictive of response to induction chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers. *J Ky Med Assoc* 2007; 105:18-22.
- ⁶¹² Rödel F et al. High surviving expression is associated with reduced apoptosis in rectal cancer and may predict disease-free survival after preoperative radiochemotherapy and surgical resection. *Strahlenther Onkol* 2002; 178:426-435.
- ⁶¹³ Lin LC et al. p53 and p27 as predictors of clinical outcome for rectal-cancer patients receiving neoadjuvant therapy. *Surg Oncol* 2006; 15:211-216.
- ⁶¹⁴ Luna-Perez P et al. p53 protein overexpression and response to induction chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:203-208.
- ⁶¹⁵ Spitz FR et al. p53 immunohistochemical staining predicts residual disease after chemoradiation therapy in patients with high-risk rectal cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3:1685-1690.
- ⁶¹⁶ Esposito G et al. P27kip1 expression is associated with tumor response to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:311-318.
-

- ⁶¹⁷ Kuremsky J et al. Biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2009; 74(3):673-688.
- ⁶¹⁸ Lu Y et al. Mutated p21 (WAF1/CIP1/SDI1) lacking CDK-inhibitory activity fails to prevent apoptosis in human colorectal carcinoma cells. *Oncogene* 1998; 16:705-712.
- ⁶¹⁹ Waldman T et al. Uncoupling of S phase and mitosis induced by anticancer agents in cells lacking p21. *Nature* 1996; 381:713-716.
- ⁶²⁰ Wouters BG et al. Loss of p21Waf1/Cip1 sensitizes tumours to radiation by an apoptosis-independent mechanism. *Cancer Res* 1997; 57:4703-4706.
- ⁶²¹ Wang YA et al. Loss of p21 increases sensitivity to ionizing radiation and delays the onset of lymphoma in atm-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:14590-14595.
- ⁶²² Tian H et al. p21WAF1/CIP1 antisense therapy radiosensitizes human colon cancer by converting growth arrest to apoptosis. *Cancer Res* 2000; 60:679-684.
- ⁶²³ El-Deiry WS et al. WAF1/CIP1 is induced in p53-mediated G1 arrest and apoptosis. *Cancer Res* 1994; 54:1169-1174.
- ⁶²⁴ Russo A et al. Vimentin expression, proliferating cell nuclear antigen and flow cytometric factors. Prognostic role in breast cancer. *Anal Quant Cytol Histol* 1994; 16:365-374.
- ⁶²⁵ Malumbres M et al. Physiological relevance of cell cycle kinases. *Physiol Rev* 2011; 91(3):973-1007.
- ⁶²⁶ Alteri DC et al. Survivin, cancer networks and pathway-directed drug discovery. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(1):61-70.
- ⁶²⁷ Rödel C et al. Spontaneous and radiation-induced apoptosis in colorectal carcinoma cells with different intrinsic radiosensitivities; survivin as a radioresistance factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(5):1341-1347.
- ⁶²⁸ Rödel F et al. Survivin as a radioresistance factor, and prognostic and therapeutic target for radiotherapy in rectal cancer. *Cancer Res* 2005; 65(11):4881-4887.
- ⁶²⁹ Capalbo G et al. Radiation-induced survivin nuclear accumulation is linked to DNA damage repair. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(1):226-234.
- ⁶³⁰ Olie RA et al. A novel antisense oligonucleotide targeting survivin expression induces apoptosis and sensitizes lung cancer cells to chemotherapy. *Cancer Res* 2000; 60(11):2805-2809.
- ⁶³¹ Rödel F et al. The role of surviving for radiation oncology: moving beyond apoptosis inhibition. *Curr Med Chem* 2011; 18(2):191-199.
- ⁶³² Kawasaki H et al. Inhibition of apoptosis by survivin predicts shorter survival rates in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58:5071-5074.

-
- ⁶³³ Sarela AI et al. Immunohistochemical detection of the anti-apoptosis protein, survivin, predicts survival after curative resection of stage II colorectal carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:305-310.
- ⁶³⁴ Kim K et al. High survivin expression as a predictor of poor response to preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26:1019-1023.
- ⁶³⁵ Knutsen A et al. Survivin expression is an independent prognostic factor in rectal cancer patients with and without preoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:145-155.
- ⁶³⁶ McDowell DT et al. Increased spontaneous apoptosis, but not survivin expression, is associated with histomorphologic response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24:1261-1269.
- ⁶³⁷ Sprenger T et al. Failure of down-regulation of survivin following neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer is associated with distant metastases and shortened survival. *Clin Cancer Res* 2011; 17(6):1623-16631.
- ⁶³⁸ Wolff ME et al. *Burger's Medicinal Chemistry*, John Wiley & Sons. New York. 1981,11-45.
- ⁶³⁹ Denekamp J. Physiological hypoxia and its influence on radiotherapy. *The biological basis of Radiotherapy*. 2nd Ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B, V. 1989:115-134.
- ⁶⁴⁰ Hökel M et al. Hypoxia and radiation response in human tumours. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6:3-9.
- ⁶⁴¹ Greijer A et al. Hypoxia-induced acidification causes mitoxantrone resistance not mediated by drug transporters in human breast cancer cells. *Cell Oncol* 2005; 27:43-49.
- ⁶⁴² Silver DF et al. Gemcitabine salvage chemotherapy for patients with gynaecologic malignancies of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Am J Clin Oncol*. 1999; 22: 450-452.
- ⁶⁴³ Kader AS et al. Prognostic significance of blood transfusions in patients with esophageal cancer treated with combined chemoradiotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2007; 30(5):492-497.
- ⁶⁴⁴ Harris A et al. Hypoxia-a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:38-47.
- ⁶⁴⁵ Semenza G et al. Targeting HIF1- α for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003; 3:721-732.
- ⁶⁴⁶ Stickland L et al. The Pasteur effect in normal yeast and its inhibition by various agents. *Biochem J* 1956; 64(3):503-515.
- ⁶⁴⁷ Warburg O et al. On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123:309-314.
- ⁶⁴⁸ Gould G et al. Facilitative glucose transporters: an expanding family. *Trends Biochem Sci* 1990; 15(1):1823.
- ⁶⁴⁹ Pessin J et al. Mammalian facilitative glucose transporter family: structure and molecular regulation. *Annu Rev Physiol* 1992; 54:911-930.
- ⁶⁵⁰ Behrooz A et al. Dual control of glut-1 glucose transporter gene expression by hypoxia and by inhibition of oxidative phosphorylation. *J Biol Chem* 1997; 272:5555-5562.
-

- ⁶⁵¹ Denko NC et al. Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour. *Nature Reviews Cancer*. 2008; 8:705-713.
- ⁶⁵² Wincewicz A et al. Clinicopathological significance and linkage of the distribution of HIF 1 α and GLUT-1 in human primary colorectal cancer. *Pathology Oncology Research*. 2007; 13(1):15-20.
- ⁶⁵³ Lorimore S et al. Inflammatory-type responses after exposure to ionizing radiation in vivo: a mechanism for radiation-induced bystander effects?. *Oncogene* 2001; 20:7085-7095.
- ⁶⁵⁴ Korkeila E et al. Pronounced tumour regression after radiotherapy is associated with negative/weak glucose transporter-1 expression in rectal cancer. *Anticancer Res* 2011; 31(1):311-5.
- ⁶⁵⁵ Younes M et al. GLUT-1 expression in transitional cell carcinoma of the urinary bladder is associated with poor patient survival. *Anticancer Res*. 2001; 21:575-578.
- ⁶⁵⁶ Cooper R et al. Glucose transporter 1 (GLUT-1): a potential marker of prognosis in rectal carcinoma? *Br J Cancer* 2003; 89:870-876.
- ⁶⁵⁷ Hutchinson GJ et al. Hypoxia inducible factor 1 – α expression as an intrinsic marker of hypoxia: correlation with tumor oxygen, pimonidazole measurements and outcome in locally advanced carcinoma of the cervix. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(24):8405-8412.
- ⁶⁵⁸ Wykoff CC et al. Hypoxia inducible expression of tumor associated carbonic anhydrases. *Cancer Res*. 2000, 60(24):7075-7083.
- ⁶⁵⁹ Korkeila E et al. Carbonic anhydrase IX, hypoxia-inducible factor-1 α , ezrin and glucose transporter-1 as predictors of disease outcome in rectal cancer: multivariate Cox survival models following data reduction by principal component analysis of the clinicopathological predictors. *Anticancer Res* 2011; 31(12):4529-4535.
- ⁶⁶⁰ Airley R et al. Glucose transporter GLUT-1 expression correlates with tumor hypoxia and predicts metastasis-free survival in advanced carcinoma of the cervix. *Clin Cancer Res*. 2001; 7(4):928-934.
- ⁶⁶¹ Lancaster J et al. Carbonic anhydrase (CA IX) expression, a potential new intrinsic marker of hypoxia: correlations with tumor oxygen measurements and prognosis in locally advanced carcinoma of the cervix. *Cancer Res*. 2001; 61(17):6394-6399.
- ⁶⁶² Moon RT et al. WNT and beta-catenin signalling: diseases and therapies. *Nat Rev Genet* 2004; 5(9):691-701.
- ⁶⁶³ Kendziorra E et al. Silencing of the Wnt transcription factor TCF4 sensitizes colorectal cancer cells to chemo-radiotherapy. *Carcinogenesis* 2011; 32(12):1824-1831.
- ⁶⁶⁴ Sermier A et al. Lymph node retrieval in abdominoperineal surgical specimen is radiation time-dependent. *World J Surg Oncol* 2006; 2:29.

10. ACRÓNIMOS

ACRÓNIMOS

3D-CRT: Radioterapia Tridimensional Conformada

5FU: 5-Fluorouracilo

AAP: Amputación Abdominoperineal

AAS: Aspirina

ACCORD: Actions Concertées dans les Cancers Colorectaux et Digestifs

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AETS: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

AJCC: American Joint Committee

AP: Antero-Posterior

APAF-1: Apoptotic Protease Activating Factor (Factor Activador de la Proteasa Apoptoica)

ARN: Ácido Ribonucleico

ASCO: American Society of Clinical Oncology (Sociedad Americana de Oncología Médica)

ATP: Adenosin Trifosfato

Bax: Proteína pro-apoptoica de la familia Bcl-2

Bcl-xl: Bcl-largo

Bcl-xs: Bcl-corto

BID: Radioterapia Hiperfraccionada

CA IX: Anhidrasa Carbónica

CA: Antígeno Carbohidratos 19,9 o Antígeno Sializado de Lewis

cADN: ADN complementario

CAO/ARO/AIO: Chirurgische Arbeitsgemeinschaft fur Onkologie / Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie / Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

CAP: Colegio de Patólogos Americanos

Cape/ox: Capecitabina-Oxaliplatino

cc: Centímetros cúbicos

CCR: Cáncer Colorrectal

CDDP: Cisplatino

Cdk: Quinasa Dependiente de Ciclina

CEA: Antígeno Carcinoembrionario

CGH: Hibridación Genómica Comparativa

CH2THF: 5,10-metilen-tetra-hidrofolato

CL: Control Local (*LC*: Local Control)

COX: Ciclo-oxigenasa

CRM: Margen de Resección Circunferencial

cT/cN: Estadío clínico tumoral o ganglionar

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Criterios Comunes de Terminología de los Eventos Adversos)

CTV: Clinical Target Volume (Volumen Clínico Tumoral)

DHV: Histograma Dosis Volumen

DM: Metastasis a Distancia

DPD: Déficit de Dihidropirimidina Deshidrogenasa

DRR: Radiografía de Reconstrucción Digital

dTMP: 2'-deoxitimidina-5' monofosfato

dTTP: Deoxitimidina Trifosfato

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (Grupo Oncológico Cooperativo Oriental)

EE: Enfermedad Estable

EER: Ecografía Endorrectal (*ERUS*: Endorectal Ultrasound)

EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico

EIA: Arteria Iliaca Externa

EIV: Vena Iliaca Externa

EOM: Músculo obturador externo

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer (Fundación Benéfica Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer)

ERCC1: Proteína de reparación por escisión del grupo de complementación cruzada 1

ESMO: European Society for Medical Oncology (Sociedad Europea de Oncología Médica)

FAP: Poliposis Adenomatosa Familiar

FDA: Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Fármacos)

FI: Fosa Isquiorrectal (*IF*: Isquiorectal Fosa)

FLOX: 5FU bolus/LV-Oxaliplatino

FMR: Fascia Mesorrectal

FOLFOX: 5FU bolus/LV-Oxaliplatino

G: Grado

GH: Grado Histológico

GITSG: Gastrointestinal Study Group (Grupo de estudio gastrointestinal)

GLUT-1: Transportador de Glucosa

GM: Músculo Gluteo Mayor.

GTP: Guanina Trifosfato

GTV: Gross Tumor Volume (Volumen Tumoral Macroscópico)

H₀: Hipótesis nula

H₁: Hipótesis alternativa

HDR: High-Dose-Rate brachytherapy (Braquiterapia de alta tasa de dosis)

HIF1 α : Factor Inductor de Hipoxia

HNPCC: Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico

HR: Hazard Ratio

HTA: Hipertensión Arterial

IAP: Inhibidores de Caspasas

Ic: Infusión continua

IC: Intervalo de Confianza

ICRU: International Commission on Radiation Units and Measurements (Comisión Internacional de unidades de radiación y medidas)

ICVI: Infusión Continua Intravenosa

IFP: Presión de Fluido Intersticial

IHQ: Inmunohistoquímica

IL: Interleuquina

IMRT: Radioterapia de Intensidad Modulada

IOERT: Radioterapia Intraoperatoria con Electrones

IOM: Músculo Obturador Interno

IORT: Radioterapia Intraoperatoria

IPS: área pélvica inferior

IT: Tuberosidad Isquiática

ITV: Internal Target Volume (Volumen Interno)

iv: Intravenoso

KRAS: v-ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

KV: Kilovoltaje

LAM: Músculo Elevador del Ano.

LAR: Resección Anterior

LARC: Cáncer Rectal Localmente Avanzado

LV: Leucovorin

LVI: Invasión Linfovascular

MAC: Modificada por Astler y Collier

MAPK: Mitogen Activated Protein Kinase

mARN: ARN mensajero

MCE: Muerte con enfermedad

MCP: Muerte Celular Programada

MDCT: TAC multidetector

MLC: Colimador Multiláminas

MOSFET: Transistor de efecto de campo metal-óxido-semiconductor

MS: área mesorrectal

MSE: Muerte sin enfermedad

MSI: Inestabilidad de Microsatélites

Mv: Megavoltaje

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NCCTG: North Central Cancer Treatment Group

NCI: Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute)

NF- κ B: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

ns: No significativa

NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

OA: Arteria Obturadora

OAR: Órganos a Riesgo

OR: Odds Ratio

PA: Postero-anterior

PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina

PCNA: Antígeno Nuclear de Proliferación Celular

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

pCR: Respuesta Completa patológica (Pathological Complete Response)

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

PI3K: Fosfoinositol 3-quinasa

PiM: Músculo Piriforme

PM: Músculo Psoas

PNI: Infiltración Perineural

PPS: área pélvica posterior

Prodige: Partenariat de Reserche en Oncologie Digestive

PS: Performance Status

PTEN: Proteína encargada de la hidrólisis del PIP3 a PIP2

PTV: Volumen de planificación (Planning Target Volume)

qPCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa Cuantitativo

QT: Quimioterapia

QT-RT: Quimioradioterapia

Qx: Cirugía

R0: Márgenes quirúrgicos libres

R1: Márgenes afectos microscópicamente

R2: Márgenes afectos macroscópicamente

RA: Resección Anterior

RAB: Resección Anterior Baja

RAuB: Resección Anterior ultrabaja

RC: Respuesta Completa

RECIST: Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos

RL: Recaída Local

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

RP: Respuesta Parcial

RR: Riesgo Relativo

RT/RTE: Radioterapia Externa

RTOG: Radiation Therapy Oncolgy Group

SAGE: Análisis Serial de Expresión Génica

SD: Desviación Estándar

SG: Supervivencia Global (*OS*: Overall Survival)

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad (*DFS*: Disease Free Survival)

SLM: Supervivencia Libre de Metástasis (*DMFS*: Distant Metastasis Free Survival)

SLRL: Supervivencia Libre de Recaída Local

SM: Margen de posicionamiento (Set up Margin)

Sm: Semana

SNP: Polimorfismo de un Solo Nucleótido

SOD: Superóxido Dismutasa

SRA: Arteria Superior Rectal

STAR: Studio Terapia Adjuvante Retto

TAC TAP: TAC Toraco-Abdomino-Pélvico

TAC: Tomografía Axial Computerizada

TCF-4: Factor de Transcripción Específico de Células T

TEM: Microcirugía Transanal

TGFB1: Factor de Crecimiento Transformante Beta 1

TIMP-1: Inhibidor Tisular de Metaloproteínas 1

TME: Escisión Mesorrectal Total

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

TOPO1: Topoisomerasa 1

TP: Timidina Fosforilasa

TPA: Antígenos Polipeptídicos Tisular

TPS: Polipeptídico Tisular Específico

TRG: Grado de Regresión Tumoral

TS: Timidilato Sintetasa

TSOH: Test de Sangre Oculta en Heces

TVP: Trombosis Venosa Profunda

UFT: Tegafur-Uracilo

UICC: International Union Against Cancer (Unión Internacional Contra el Cáncer)

VCE: Vivo Con Enfermedad

VEGF: Factor del Endotelio Vascular

VEGF: Factor del Endotelio Vascular

VEGFR: Receptor del Factor del Endotelio Vascular

VRTC: Volumen Residual de Células Tumoraes

Vs: Versus

VSE: Vivo Sin Enfermedad

ypT/N: Estadío patológico tras neoadyuvancia

